

**Elektroretinographische und morphologische
Untersuchungen am Auge von gesunden Hunden
und von Hunden mit neuronaler
Ceroid – Lipofuszinose**

Bettina Brabänder

aus

Kusel

München 1989



Aus den Laboratorien des Max-Planck-Instituts für physiologische und
klinische Forschung in der Augenklinik der Universität München
Leiter Prof. Dr. E. Zrenner

vorgelegt über den

Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstand Prof. Dr. E. Dahme

**Elektroretinographische und morphologische
Untersuchungen am Auge von gesunden Hunden
und von Hunden mit neuronaler
Ceroid – Lipofuszinose**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig – Maximilians – Universität München

von
Bettina Brabänder
aus
Kusel

München 1989

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Univ. – Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Univ. – Prof. Dr. E. Dahme

Korreferent: Univ. – Prof. Dr. Dr. habil. U. Matis

Tag der Promotion: 28. Juli 1989

1.1.1	Christen Kirche und Mission	1.1.1.1
1.1.2	Altenheim	1.1.1.2
1.1.3	Freizeit	1.1.1.3
1.1.4	Freizeit	1.1.1.4
1.1.5	Freizeit	1.1.1.5
1.1.6	Freizeit	1.1.1.6
1.1.7	Freizeit	1.1.1.7

1.2.1	Freizeit	1.2.1.1
1.2.2	Freizeit	1.2.1.2
1.2.3	Freizeit	1.2.1.3
1.2.4	Freizeit	1.2.1.4
1.2.5	Freizeit	1.2.1.5
1.2.6	Freizeit	1.2.1.6
1.2.7	Freizeit	1.2.1.7
1.2.8	Freizeit	1.2.1.8
1.2.9	Freizeit	1.2.1.9
1.2.10	Freizeit	1.2.1.10
1.2.11	Freizeit	1.2.1.11
1.2.12	Freizeit	1.2.1.12
1.2.13	Freizeit	1.2.1.13
1.2.14	Freizeit	1.2.1.14
1.2.15	Freizeit	1.2.1.15
1.2.16	Freizeit	1.2.1.16
1.2.17	Freizeit	1.2.1.17
1.2.18	Freizeit	1.2.1.18
1.2.19	Freizeit	1.2.1.19
1.2.20	Freizeit	1.2.1.20
1.2.21	Freizeit	1.2.1.21
1.2.22	Freizeit	1.2.1.22
1.2.23	Freizeit	1.2.1.23
1.2.24	Freizeit	1.2.1.24
1.2.25	Freizeit	1.2.1.25
1.2.26	Freizeit	1.2.1.26
1.2.27	Freizeit	1.2.1.27
1.2.28	Freizeit	1.2.1.28
1.2.29	Freizeit	1.2.1.29
1.2.30	Freizeit	1.2.1.30
1.2.31	Freizeit	1.2.1.31
1.2.32	Freizeit	1.2.1.32
1.2.33	Freizeit	1.2.1.33
1.2.34	Freizeit	1.2.1.34
1.2.35	Freizeit	1.2.1.35
1.2.36	Freizeit	1.2.1.36
1.2.37	Freizeit	1.2.1.37
1.2.38	Freizeit	1.2.1.38
1.2.39	Freizeit	1.2.1.39
1.2.40	Freizeit	1.2.1.40
1.2.41	Freizeit	1.2.1.41
1.2.42	Freizeit	1.2.1.42
1.2.43	Freizeit	1.2.1.43
1.2.44	Freizeit	1.2.1.44
1.2.45	Freizeit	1.2.1.45
1.2.46	Freizeit	1.2.1.46
1.2.47	Freizeit	1.2.1.47
1.2.48	Freizeit	1.2.1.48
1.2.49	Freizeit	1.2.1.49
1.2.50	Freizeit	1.2.1.50
1.2.51	Freizeit	1.2.1.51
1.2.52	Freizeit	1.2.1.52
1.2.53	Freizeit	1.2.1.53
1.2.54	Freizeit	1.2.1.54
1.2.55	Freizeit	1.2.1.55
1.2.56	Freizeit	1.2.1.56
1.2.57	Freizeit	1.2.1.57
1.2.58	Freizeit	1.2.1.58
1.2.59	Freizeit	1.2.1.59
1.2.60	Freizeit	1.2.1.60
1.2.61	Freizeit	1.2.1.61
1.2.62	Freizeit	1.2.1.62
1.2.63	Freizeit	1.2.1.63
1.2.64	Freizeit	1.2.1.64
1.2.65	Freizeit	1.2.1.65
1.2.66	Freizeit	1.2.1.66
1.2.67	Freizeit	1.2.1.67
1.2.68	Freizeit	1.2.1.68
1.2.69	Freizeit	1.2.1.69
1.2.70	Freizeit	1.2.1.70
1.2.71	Freizeit	1.2.1.71
1.2.72	Freizeit	1.2.1.72
1.2.73	Freizeit	1.2.1.73
1.2.74	Freizeit	1.2.1.74
1.2.75	Freizeit	1.2.1.75
1.2.76	Freizeit	1.2.1.76
1.2.77	Freizeit	1.2.1.77
1.2.78	Freizeit	1.2.1.78
1.2.79	Freizeit	1.2.1.79
1.2.80	Freizeit	1.2.1.80
1.2.81	Freizeit	1.2.1.81
1.2.82	Freizeit	1.2.1.82
1.2.83	Freizeit	1.2.1.83
1.2.84	Freizeit	1.2.1.84
1.2.85	Freizeit	1.2.1.85
1.2.86	Freizeit	1.2.1.86
1.2.87	Freizeit	1.2.1.87
1.2.88	Freizeit	1.2.1.88
1.2.89	Freizeit	1.2.1.89
1.2.90	Freizeit	1.2.1.90
1.2.91	Freizeit	1.2.1.91
1.2.92	Freizeit	1.2.1.92
1.2.93	Freizeit	1.2.1.93
1.2.94	Freizeit	1.2.1.94
1.2.95	Freizeit	1.2.1.95
1.2.96	Freizeit	1.2.1.96
1.2.97	Freizeit	1.2.1.97
1.2.98	Freizeit	1.2.1.98
1.2.99	Freizeit	1.2.1.99
1.2.100	Freizeit	1.2.1.100

meinen Eltern
und
meiner Schwester
gewidmet

I	Einleitung und Problemstellung	1
II	Einführung	
1.	Prinzipien der Netzhautmorphologie und -funktion	8
1.1.	Das Elektoretinogramm	9
1.2.	Das Elektoretinogramm beim Hund	13
1.3	Anästhesie	15
2.	Netzhautdegenerationen bei höheren Säugern	
2.1.	Primäre tapetoretinale Degenerationen	
2.1.1.	Mensch	17
2.1.2.	Hund	19
2.1.3.	Katze	28
2.1.4.	Rind	31
2.1.5.	Schaf	32
2.1.6.	Schwein	32
2.1.7.	Pferd	33
2.2.	Die neuronale Ceroid-Lipofuszinose als eine Form der assoziierten tapetoretinalen Degeneration	34
2.2.1.	Mensch	34
2.2.2.	Hund	34
2.2.3.	Rind	37
2.2.4.	Katze	37
2.2.5.	Schaf	37
2.2.6.	Pferd	38
3.	Netzhautmorphologie beim Hund	
3.1.	Gesunde Hunde	39
3.2.	Hunde mit neuronalen Ceroid-Lipofuscinose	41
III	Material und Methoden	
1.	Tiermaterial	47
2.	Vorbereitung der Versuchstiere	48
3.	Fluoreszenzangiographie	51
4.	Elektoretinographie	51
4.1.	Reizbedingungen	
4.1.1.	Versuchsaufbau	52

4.1.2.	Optische Fehler und Eichung	54
4.2.	Ableitbedingungen	58
4.3	Versuchsablauf	59
4.4	Auswertverfahren	60
5.	Morphologie	
5.1	Material	61
5.2	Methoden	61

IV Ergebnisse und Diskussion

1.	Elektroretinographie bei gesunden Hunden	
1.1.	Untersuchungen im dunkeladaptierten Zustand	
1.1.1.	Skotopische Schwellenantwort (STR)	63
1.1.2.	Einfluß der Reizdauer	66
1.1.3.	Isolierung des Stäbchenmechanismus	70
1.1.4.	Die c-Welle	73
1.2.	Untersuchungen im helladaptierten Zustand	
1.2.1.	Kurzwelliger Zapfenmechanismus - Blauzapfen	74
1.2.2.	Mittelwelliger Zapfenmechanismus-Grünzapfen	76
1.2.3.	Langwelliger Zapfenmechanismus - Rotzapfen	79
1.2.4.	Einfluß des Adaptationslichtes	81
1.2.5.	Isolierung dreier spektral unterschiedlicher Zapfenmechanismen	85
1.3.	Diskussion von Teil 1	
1.3.1.	Methodik	87
1.3.2.	Skotopisches Schwellenpotential (STR)	89
1.3.3.	Antwortverhalten	90
1.3.4.	Spektrales Verhalten	93
2.	Elektroretinographie bei Hunden mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose	
2.1.	Untersuchungen im dunkeladaptierten Zustand	96
2.2.	Untersuchungen im helladaptierten Zustand	99
2.3.	Diskussion von Teil 2	100
3.	Morphologie	104
3.1.	Diskussion von Teil 3	108

V	Literaturverzeichnis	111
VI	Zusammenfassung	128
VII	Summary	130
	Lebenslauf	

I EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Nur ein ganz winziger Bereich der elektromagnetischen Strahlen zwischen der kosmischen Höhenstrahlung und den langen Wellen des Rundfunks vermag im Auge eine Helligkeitsempfindung hervorzurufen. Dieses schmale Band zwischen 380 nm und 780 nm ist unter dem Begriff "Licht" als wichtige Wechselbeziehung zwischen den Lebewesen und ihrer Umwelt bekannt. Die visuelle Orientierung hat die Entwicklung einzelner Tiergattungen stark beeinflusst. Insbesondere das Farbsehen verschafft Vorteile in der Umwelt: das Unterscheiden von reifen und unreifen Früchten bei der Nahrungssuche, das Erkennen eines Feindes zu vorzeitiger Flucht (die Farbwarnung als passive Gegenreaktion) dienen als evolutionäres Selektionskriterium.

Die Wellentheorie des Lichts wurde erstmals 1678 von dem niederländischen Physiker Christiaan Huygens (1629-1695) begründet. Sie kam im Gegensatz zu Newtons Korpuskulartheorie gegen Ende des 18. Jhd. durch den englischen Arzt und Physiker Thomas Young (1773-1829) und um 1820 durch den Franzosen Auguste Jean Fresnel (1788-1827) zum Durchbruch, da sich mit ihr sämtliche bekannte Interferenzerscheinungen und Beugungsphänomene erklären ließen. Ihre endgültige Bestätigung fand sie in der elektromagnetischen Feldtheorie von James Clerk Maxwell (1831-1879). Emission und Transmission ließen sich jedoch nicht durch die Wellentheorie erklären. Deutbar wurden sie erst durch Max Plancks (1858-1947) Annahme von der Existenz quantenhaft diskontinuierlich abgestrahlter Energieportionen. Albert Einsteins (1879-1955) Theorie der Lichtquanten baute sie weiter aus.

Die Information über die Umwelt wird über zwei wesentliche Qualitäten gemeldet: Farbe und Kontrast. Die Fähigkeit Farben zu sehen, bedeutet Objekte gleicher Helligkeit diskriminieren zu können, deren einziger Unterschied ihre Wellenlängenzusammensetzung ist. Das menschliche Auge vermag 160 Farbtöne (Lichtwellenlängen) zu unterscheiden (Schober, 1958); bei 20 unterschiedlichen Sättigungsgraden für jeden Farbton und bei mehreren 100 Helligkeitsabstufungen für

jeden Sättigungsgrad ergeben sich mehr als sieben Millionen mögliche verschiedene Abstufungen (Zrenner, 1979). Die "Farbe" selbst entsteht dabei erst im Gehirn, wenn die über die Zapfen ausgelösten neuronalen Impulse verrechnet werden und im zentralen Nervensystem als Farbe interpretiert werden.

Die wissenschaftlich fundierte Untersuchung des Phänomens "Farbe" begann mit der Entdeckung Isaac Newtons (1643-1727), daß Licht keine homogene Form von Strahlung ist, sondern sich mit Hilfe eines Glasprismas in ein nicht weiter zerlegbares Spektrum von Farben aufteilen läßt (1672). Thomas Young (1807) legte ungefähr 100 Jahre später die Basis für die Erforschung der physiologischen Grundlagen des Farbensehens mit der Postulierung dreier Grundfarben (rot, grün, blau), die ihr strukturelles Korrelat in drei verschiedenen Nerventypen haben. 1860 wurde diese Theorie durch von Helmholtz (1911) erweitert, der drei photochemisch zerlegbare Substanzen in den Endstrukturen der Fasern des Nervus opticus forderte.

Die ersten Studien zum Farbensehen wurden an Katzen und Affen durchgeführt. Den Hunden wurde bisher auf diesem Gebiet wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Psychophysische Untersuchungen gestalteten sich schwierig:

Verhaltensphysiologisch wurde angenommen, daß der Hund farbenblind sei (Walls, 1942; Grzimek, 1952). Der Aufbau des Auges aus Stäbchen und Zapfen, optomotorische Reaktionen der Pupille und der Nystagmus können die Wahrnehmung von Farbe nicht sicher beweisen. Aus Spontanreaktionen, wie Farbbevorzugung kann zwar auf ein Farbensehen geschlossen werden, es stellt jedoch keinen Beweis dar. So bleiben Dressurmethode und die Ableitung von Potentialen als einzig schlüssige Nachweismethoden. Dressler (1913) beobachtete in Dressurversuchen beim Hund eine gegenüber dem Menschen langsamere, gegenüber dem Pferd geschwindere Dunkeladaptation. Dressurversuche an Katzen (Dücker, 1957; Buchholtz, 1952) scheiterten, da das Farbmerkmal Helligkeit bei den Dressurmethode übersehen wurde (Hartenstein, 1956). Psychophysisch ist es schwer beim Hund die photopische von der skotopischen Sehschärfe zu unterscheiden (Newhaus und Regenfuss, 1967). Hartenstein (1956) dressierte Hunde auf Stoffstücke unterschiedlicher Helligkeit und Sättigung.

Diese Dressur gelang.

Der erste Teil der Arbeit widmet sich dem Funktionsbereich des Hundeauges unter besonderer Berücksichtigung der Sehfunktion im Schwellenbereich und des Farbensehens. Das Elektretinogramm soll als genau quantifizierbare Methode eingesetzt werden, um die spektrale Empfindlichkeit der verschiedenen Photorezeptorklassen und ihre Interaktion zu untersuchen.

Die Untersuchungen wurden an gesunden Hunden und an Hunden, die an neuronaler Ceroid-Lipofuszinose erkrankt waren, durchgeführt. Die neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen sind eine Gruppe heredodegenerativer progressiver metabolischer Krankheiten, deren klinische Symptomatik durch den Befall des zentralen Nervensystems geprägt ist und die morphologisch an einer weitverbreiteten Ablagerung autofluoreszierender Lipopigmente erkennbar sind. Sie gehören in den Formenkreis der lysosomalen Krankheiten. Die neuronale Ceroid-Lipofuszinose wurde erstmals von Stengel (1826) beschrieben. Es folgten Batten (1903), Spielmeyer (1905), Vogt (1905), Jansky (1908), Bielschowsky (1913) u.v.a.m.

Die Lysosomen wurden anhand ihrer großen Mengen saurer Phosphatase biochemisch zuerst in der Rattenleber entdeckt. Wiesner und Ribbeck (1978) definierten Lysosomen als "enzymhaltige Zellorganellen" in der Größenordnung von 0,5 bis ein Mikrometer, die eine Reihe von Hydrolasen (saure Phosphatase, Kathepsin, Glukuronidase, Ribonuklease u.a.) enthalten. Als biochemisches Leitkriterium ihrer Anwesenheit bzw. Schädigung dienen die sauren Hydrolasen. Sie werden in Primär- und Sekundärlysosomen unterteilt. Erstere sind Abschnürungsvesikel des Golgiapparates, umgeben von einer "unit membran". Nach ihrer Verschmelzung mit dem zu verdauenden Material werden sie als Sekundär- oder Phagolysosomen bezeichnet (Kitt, 1982).

Die meisten Zellen, außer z.B. Nierentubuli- und Leberzellen sind zur Exozytose nicht fähig. Resultiert nun aus einem Enzymdefekt ein schnell anwachsender Berg nicht mehr weiter abbaubaren Materials, so atrophieren die Zellen von innen heraus.

Das primäre Vorherrschen neurologischer Symptomatik bei den lysosomalen Speicherkrankheiten, läßt sich mit der großen Stoffwechselaktivität der Nervenzelle erklären. Als postmitotische Zelle ist sie unfähig, sich selbst des Speichermaterials zu entledigen. Ob die Entstehung immer primär in einem lysosomalen Defekt liegen muß, oder ob die Lysosomen nur an anderer Stelle vermehrt anfallende Stoffe nicht bewältigen, ist bisher ungeklärt. Daß jedoch bei vielen lysosomalen Speicherkrankheiten der zugrundeliegende Enzymdefekt aufgedeckt wurde, spricht für erstere Theorie.

Die lysosomalen Speicherkrankheiten werden in vier Gruppen unterteilt:

1. Lipidosen
2. Mukopolysaccharidosen
3. Glykogenosen
4. Ceroid-Lipofuszinosen

Eine nähere Darstellung dieser Erkrankungen bei Tieren und dem Menschen ist (modifiziert nach Kitt, 1982; Chrisman, 1982) unter Berücksichtigung des defekten Enzyms, des Manifestationsortes und des Vorkommens bei verschiedenen Tierarten bei Malkusch (1985) nachzulesen.



Entsprechend ihrem Ersterkrankungsalter und ihres Krankheitsverlaufs werden die neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen des Menschen in vier Gruppen eingeteilt (Zeman et al., 1970):

1. infantile Morbus Santavuori-Haltia
2. spätinfantile Morbus Jansky-Bielschowsky
3. juvenile Morbus Spielmeyer-Sjögren (Batten-Vogt)
4. adulte Morbus Kufs

Die infantile Form beginnt mit sichtbaren Krankheitserscheinungen zwischen dem achten und 24. Lebensjahr. Hypotonien, Ataxien und eine Verschlechterung des Sehens, sowie manchmal zerebrale Anfälle bilden sich aus. Frühzeitig erfolgt Erblinden. Spastische Symptome treten hinzu. Exitus tritt ab dem fünften Lebensjahr ein.

Die spätinfantile Form zeigt erste Symptome zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr. Therapieresistente zerebrale Anfälle, rasch fortschreitende Demenz und Verlust der motorischen Fähigkeiten treten auf. Es folgt der Verlust der Sehfähigkeit. Exitus tritt zwischen dem fünften und zehnten Lebensjahr ein.

Die juvenile Form beginnt mit Sehverschlechterung sowie Demenz zwischen dem dritten und achten Lebensjahr. Folgende zerebrale Anfälle und spastische Erscheinungen führen zwischen dem 14. und 20. Lebensjahr zum Exitus.

Die adulte Form beginnt im Erwachsenenalter mit unterschiedlicher neurologischer Symptomatologie: Demenz, zerebrale Ataxien, Hyperkinesien sowie Monoklonien. Es treten jedoch keine Anzeichen von Sehstörungen auf.

Die canine Form der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose ist bei Hund, Katze, Pferd, Rind und Schaf beschrieben worden. Sie tritt auch hier in sehr unterschiedlichen

Erscheinungsformen auf, ist jedoch wegen der verschiedenen Lebensdauer der Tiere sehr schlecht zu unterteilen. Das klinische Bild beginnt wie bei dem Menschen schleichend. Häufig besteht das erste Symptom in dem Nachlassen der Sehkraft bei Dämmerlicht. Die Abnahme der Sehleistung erfolgt langsam. Das damit verbundene Angstgefühl der Tiere äußert sich auch in einer erhöhten Schreckhaftigkeit und in einer besonderen Empfindlichkeit für Geräusche. Die Tiere werden immer apathischer und verlieren jeden Kontakt zur Umwelt. Die Bewegungen werden steif und verlangsamen sich, bis hin zu Koordinationsstörungen und Ataxie. Muskelzuckungen und Muskelkrämpfe charakterisieren das Endstadium. Die Lebensdauer ist auf zwei Jahre verkürzt. Je niedriger das Manifestationsalter ist, desto eher entspricht der Fundusbefund einer Maculadegeneration, je höher das Manifestationsalter ist, desto eher gleicht er einer Retinitis Pigmentosa (Koppang, 1966).

Lipofuszin und Ceroid sind beide anhämoglobinogene Pigmente:

Lipofuszin, auch als Alters- oder Abnutzungspigment bezeichnet, stellt eine intrazelluläre Akkumulation von Restkörpermaterial aus der lysosomalen Degeneration dar. Es ist weder chemisch noch morphologisch einheitlich zusammengesetzt.

Ceroid liegt in den Makrophagen in Form gelbbrauner Tropfen oder amorpher Körnchen vor. Es handelt sich um peroxidierte Polyenfettsäuren, die sich in Heterolysosomen finden (Kitt, 1982). Es wird als "pathologisches" Lipopigment angesehen, im Gegensatz zu dem "natürlichen" Lipopigment Lipofuszin.

Beide entstehen durch einen Autooxidationsprozeß, welcher mit einer Zerstörung der Membranen und dadurch einer Freisetzung von Malonaldehydfragmenten endet. Sie bilden ein Verbindungsglied zur Schiffchen-Base und kumulieren in unteilbare autofluoreszierende Polymere. Der genaue Entstehungsmechanismus ist bisher nicht geklärt.

Im zweiten Teil der Arbeit wird versucht elektoretinographische Ergebnisse und elektronenmikroskopische Untersuchungen der an neuronaler Ceroid-Lipofuszinose erkrankten Tiere zu korrelieren. Da sie als ein Modell für die juvenile Form der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose angesehen werden (Koopang, 1970), sind hier Studien möglich, welche beim Menschen in ihrem morphologischen Korrelat nicht untersucht werden können. Dadurch soll es möglich sein Rückschlüsse von den elektoretinographischen Ergebnissen auf den morphologischen Erkrankungsgrad zu ziehen. Da der klinische Verlauf der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose mit einer Retinitis Pigmentosa einhergeht, erhofft man sich auch Rückschlüsse auf diese Erkrankung.

Die nun folgende Einführung wurde relativ ausführlich gestaltet, da bisher weder in der englischen noch in der deutschen Literatur eine Übersicht über die unterschiedlichen elektoretinographischen Veränderungen bei primären und sekundären Netzhautdegenerationen beim Hund vorlag.

II. EINFÜHRUNG

1. Prinzipien der Netzhautmorphologie und -funktion

Die wesentliche Aufgabe der Netzhaut besteht darin, ein aus Photonen zusammengesetztes Abbild unserer Umwelt in Impulsserien neuronaler Signale zu transformieren und diese an das zentrale Nervensystem weiterzuleiten. Um die Funktion dieses "Systems" verstehen zu können, muß man sich zuerst mit seiner Morphologie und Funktion auseinandersetzen.

Der Informationsfluß in der Netzhaut wird auf ungefähr 10 Millionen bit/sec geschätzt. Das zentrale Nervensystem kann aber nur 40 bit/sec verarbeiten. Die Selektion der relevanten Information ist also bereits auf dieser Ebene notwendig. Die Information von etwa 110.000.000 Stäbchen und 6.000.000 Zapfen wird beim Menschen auf nur etwa eine Million Axone der retinalen Ganglienzellen übertragen. Diese Informationsverdichtung läßt bereits hier auf eine ausgedehnte neuronale Informationsverarbeitung schließen (Zrenner, 1979). Der Verdichtungsprozeß der Information findet von durchschnittlich ungefähr 120 Photorezeptoraußengliedern auf eine Ganglienzelle statt.

Die Retina des Menschen ist entwicklungsgeschichtlich ein Teil des Gehirns. Sie kleidet die hintere, innere Oberfläche des Auges aus und setzt sich aus neun Schichten zusammen, welche in drei Neurone unterteilt werden (von außen nach innen): das erste Neuron mit den Zapfen- und Stäbchenaußen- und Innensegmenten, mit der Membrana limitans externa und mit der äußeren Körnerschicht, welche die Kerne der Stäbchen und Zapfen enthält; das zweite Neuron mit der äußeren retikulären Schicht und der inneren Körnerschicht, welche die bipolaren Schaltneurone beinhaltet; das dritte Neuron aus innerer retikulärer Schicht, der Schicht der Optikusganglienzellen und Nervenfasern und der Membrana limitans interna.

Das Licht fällt durch die gesamte Retina und erst in den Photorezeptoren erfolgt der Phototransduktionsprozeß. Die Moleküle des lichtempfindlichen Sehfärbstoffs Rhodopsin sind in die Lipid-Doppelschicht der Membranscheiben der Außenglieder eingelagert. Das Rhodopsin besteht aus dem größtenteils α -Helix-strukturierten Glykoprotein Opsin und einer chromophoren Gruppe, dem 11-cis-Retinal, einem Aldehyd des Vitamins A₁. Die Absorption eines Photons durch ein Sehfärbstoffmolekül bewirkt dessen stereoisomere Umwandlung von der 11-cis-Form über Praelumirhodopsin, Lumirhodopsin, Metarhodopsin I und Metarhodopsin II in die all-trans-Form (Übersicht bei Zrenner, 1985).

Die Generierung eines Rezeptorpotentials erfolgt durch die Verminderung der Na-Leitfähigkeit nach Belichtung. Im Dunkeln fließt ein Membranstrom, indem Na-Ionen distal in das Zellinnere wandern und proximal wieder über eine ATP-abhängige Natrium-Kalium-Pumpe in den Extrazellulärraum gepumpt werden. Durch den Einstrom positiver Ladungen befindet sich der Rezeptor im Dunkeln im depolarisierten Zustand. Durch die Verminderung der Natrium-Leitfähigkeit bei Belichtung tritt eine Hyperpolarisation auf. Bereits ein Lichtquant, das auf ein dunkeladaptiertes Stäbchen auftrifft, kann zu einer Hyperpolarisation des Membranpotentials um 1 mV führen (Dowling, 1987)

1.1. Das Elektroretinogramm

Das Auge hat eine elektrische Potential-Differenz zwischen Cornea und Netzhaut, die sich bei Belichtung ändert. Dieses Potential wurde 1849 von Du Bois Reymond entdeckt. Das Elektroretinogramm gehört zu den ältesten abgeleiteten Potentialen (erstmal 1865 von Fritjof Holmgren in Schweden an einem Frosch). Es wurde als Potential des Nervus opticus mißgedeutet, bis 1873 James Dewar und John McKendrick die Ergebnisse richtig interpretierten.

Das Elektretinogramm stellt eine elektrische Antwort der retinalen Rezeptoren und der nachgeschalteten intraretinalen Neurone unter Ausschluss der Optikusganglienzellen dar. Die Belichtung der intakten Netzhaut erzeugt durch Verschiebung zwischen Natrium- und Kalium-Ionen in den Außensegmenten der Stäbchen und Zapfen ein Rezeptorpotential (s.o.). Das negative Potential des Zellinneren nimmt gegenüber dem Extrazellulärraum zu. Diese Erregung wird über die Bipolarzellen an die Ganglienzellen weitergeleitet. Die lateralen Neurone (Horizontzellen und Amakrinzellen) in der äußeren und inneren Netzhautschichten modifizieren das Signal. Im Elektretinogramm wird die Summe dieser Signale abgeleitet.

Die erste Analyse der Komponenten wurde von Granit (1933) vorgenommen: er unterschied drei Komponenten gemäß ihres Verschwindens während einer Äthernarkose (Abb. 1). Zuerst verschwindet PI, welches für die c-Welle verantwortlich zu sein scheint, dann PII, verantwortlich für die b-Welle und den off-Effekt und schließlich PIII, verantwortlich für die a-Welle.

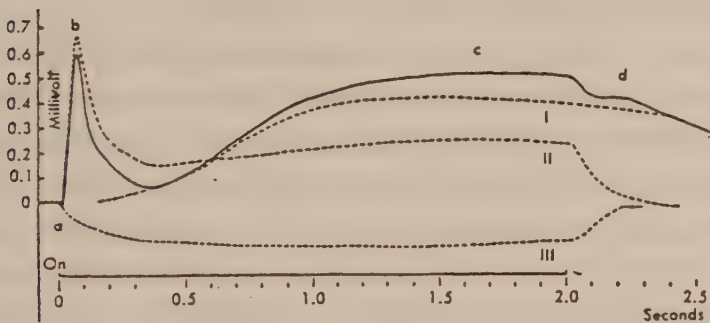


Abb. 1 zeigt die Analyse eines Elektretinogramms von Granit. Das abgeleitete Elektretinogramm (durchgezogene Linie) wird in drei Komponenten unterteilt (gestrichelt): langsames positives PI, schnelles positives PII und schnelles negatives PIII.

Darüber hinaus hat Granit (1935) zwei Typen des Elektretinogramms unterschieden:

1. von Säugetieren mit Stäbchen dominierten Netzhäuten, welche hauptsächlich positive Potentiale generieren (E-Retina)
2. von Zapfen dominierten Netzhäuten z.B. Frosch, welche sowohl positive, als auch negative Potentiale entwickeln (I-Retina).

Schon sehr früh wurde festgelegt, daß eine Aufwärtsbewegung als positiv bezeichnet wird. So besteht ein Elektretinogramm aus einer initial negativen a-Welle, einer schnell folgenden positiven b-Welle, einer langsamen positiven c-Welle und einem off-Effekt. 1986 wurde von Sieving et al. ein skotopisches negatives Schwellenpotential (STR) hinzugefügt.

Der a-Wellen-Komplex wird in drei Subkomponenten unterteilt: das ERP (= early receptor potential), das RP (= late receptor potential) und das langsame PIII.

Das ERP wird mit hellen kurzen Lichtblitzen vor der a-Welle generiert. Seine Amplitude korreliert mit der Kinetik der Sehpigmentmenge. Es übersteht Anoxie, Kälte und pH-Verschiebungen solange die Photorezeptoren intakt sind. Dies führt zu der Annahme, daß es von den Photorezeptoren generiert wird.

Das RP und das langsame PIII werden beide bei mittleren Lichtreizintensitäten generiert. Sie zu trennen ist nur durch intraretinale Ableitungen möglich (Witkovsky et al., 1975; Murakami und Kaneko, 1966). Das RP wird in der Rezeptorschicht abgeleitet. Es zeigt einen schnellen Abfall und einen schnellen Anstieg. Das langsame PIII weist einen viel späteren Amplitudenabfall auf und wird in der proximalen Retina abgeleitet. Die spektrale Sensitivitätsfunktion jedoch folgt der der Stäbchenphotopigmente. Das langsame PIII spiegelt also die Photorezeptorfunktion wieder, aber es wird in einer anderen Struktur abgeleitet (Witkovsky et al., 1975). Daß die a-Welle und das RP in den Photorezeptoren generiert wird, wurde in vielen Experimenten gezeigt (Brown, 1968).

Die b-Welle ist die am besten untersuchte Komponente, da sie am auffallendsten ist und auch am deutlichsten auf geringste Änderungen der Lichtstärke, Sauerstoffmangel und pH-Verschiebungen reagiert (Niemeyer, 1975). In den ersten Mikroelektroden-Ableitungen wurde angenommen, daß die b-Welle in der inneren Körnerschicht, wahrscheinlich in den Bipolarzellen generiert wird (Brown und Wiesel, 1961). Faber (1969) und Miller und Dowling (1970) nahmen als erste an, daß die b-Welle in den Müller-Zellen entsteht. Ein Anstieg der Kalium-Ionen, welcher auf eine lichtinduzierte Aktivität der retinalen Neurone zurückzuführen ist, ruft eine lokale Depolarisation der Müller-Zellen hervor. Das dadurch entstehende transretinale Potential wird als b-Welle abgeleitet. Ein enges Verhältnis zwischen den b-Wellen-amplituden und dem Ansteigen des distalen Kaliumniveaus zeigte ebenfalls den Zusammenhang zwischen K^+ und der b-Welle (Kline et al., 1985).

Die c-Welle ist ein langsames positives Potential, welches nur in von Stäbchen dominierten Netzhäuten abgeleitet wird (Oakley und Green, 1976). Durch Unterdrückung der b-Welle kann sie allerdings auch in von Zapfen dominierten Netzhäuten sichtbar gemacht werden (Matsuura et al., 1978). Von isolierten Netzhäuten ist sie nicht ableitbar. Dies führte zu der Annahme, daß sie nicht in der Retina selbst, sondern in dem, den isolierten Netzhäuten fehlenden, Pigmentepithel generiert wird (Noell 1954). Auch nach einer Behandlung der Retina mit selektiven metabolischen Giften, welche das Pigmentepithel zerstören (Natriumjodat), ließ sie sich nicht mehr ableiten (Noell 1954, 1958). Intrazelluläre Ableitungen des Pigmentepithels, extrazelluläre Ableitungen der c-Welle und Kalium-Konzentrationsmessungen an den Photorezeptoren sind korreliert (Steinberg et al., 1970; Oakley et al., 1977). Bei manchen Tierarten ist die c-Welle besonders ausgeprägt, z.B. Kaninchen, in anderen besonders klein, z.B. Hund (Wüdsch und Bornschein, 1972).

Die d-Welle oder der off-Effekt ist in von Zapfen dominierten Netzhäuten besonders ausgeprägt. Es wird vermutet, daß das schnelle Ende der Zapfenantwort vor allem für ihr Entstehen verantwortlich ist (Granit, 1935; Brown, 1968).

Das STR (scotopic threshold response = skotopisches Schwellenpotential) ist ein nur im skotopischen Bereich unterhalb der PII Schwelle auftretendes negatives Potential, welches erst nach Reizende wieder zum Nullpotential zurückkehrt (Sieving et al., 1986). Es wird in der proximalen Retina generiert (Frishman et al., 1988) und saturiert mit den Stäbchen (Sieving und Nino, 1988).

Relativ bald wurde das Elektretinogramm zur Diagnose von Netzhauterkrankungen verwendet.

1.2. Das Elektretinogramm beim Hund

Piper (1911) untersuchte als erster das Elektretinogramm bei Hunden. Das Elektretinogramm zeigte eine kleine a-Welle, eine b-Welle mit nachfolgender sehr ausgeprägter negativer Schwankung, sowie einen negativen off-Effekt. Die negative Schwankung wurde mit operativen Verletzungen beim Setzen der indifferenten Elektrode am Augenhintergrund erklärt, obwohl bei anderen Tierarten das gleiche Verfahren angewendet wurde und hier keine negative Schwankung zu beobachten war. Eine Purkinje-Verschiebung wurde nicht beobachtet (Piper, 1905; Kohlrausch, 1918)

40 Jahre später betonten Parry et al. (1951) die große, der b-Welle nachfolgende negative Welle, welche nie so ausgeprägt bei einem Säugetier abgeleitet worden war.

Wurde die Lichtreizstärke verändert, so wuchs zuerst die b-Welle bis zu ihrer Maximalamplitude heran, dann erst vertiefte sich die Negativität (Parry et al., 1953). Die Negativität zeigte also eine höhere Schwelle als die b-Welle, oder es ist möglich, daß sie die weitere Entwicklung der b-Welle unterdrückt. Nach Helladaptation ist die Negativität verschwunden, und nur eine verkleinerte a- und b-Welle sind sichtbar. Allerdings kehrt in der Dunkeladaptation die Negativität schneller in voller Amplitude wieder als die b-Welle.

Nach Schmidt (1968) wird das Elektretinogramm der Hunde stark vom Adaptationszustand beeinflusst: Bei Dunkeladaptation und während schwacher Helladaptation gewonnene Elektretinogramme zeigen eine langsam ablaufende elektropositive b-Welle und einen ähnlich langsamen negativen off-Effekt (skotopisches Elektretinogramm). Mit zunehmender Helladaptation verkürzt sich die Gipfelzeit und eine späte Negativität tritt hinzu. Bei weiterer Steigerung der adaptiven Beleuchtung wurde eine schnell ablaufende elektropositive Zapfen-b-Welle mit einem raschen (gewöhnlich negativen, gefolgt von einem zuweilen auch positiven) off-Effekt sichtbar (photopisches Elektretinogramm). Nach Schmidt (1968) ist die von Piper (1905, 1911) und Parry et al. (1953) als für das Hunde-Elektretinogramm charakteristisch angesehene Negativität lediglich während der Helladaptation und bei sehr starken Testreizen zu beobachten. Unter solchen Bedingungen werden auch bei anderen Tieren ähnliche Befunde mit ausgeprägter negativer Komponente erhoben: Ratte (Dodt und Echte, 1961), Meerschweinchen (van Lith, 1966b). So zeigte sich auch, daß histologisch ähnliche Netzhäute sich bei Untersuchungen der Netzhautströme durchaus unterschiedlich verhalten, z.B. vorwiegend bis ausschließlich mit Stäbchen besiedelten Netzhäuten (Dodt, 1962; Dodt u. Echte, 1961; Hrachovina, 1967; van Lith, 1966a).

Parry et al. (1953) dagegen fanden die Negativität nur im dunkeladaptierten Zustand, im helladaptierten verschwand sie. Bei nachfolgender Dunkeladaptation kehrte sie schneller zurück als die b-Welle. Er argwöhnt, daß die Negativität mit Granits PIII in irgendeiner Weise zu tun hat, aber da keine a-Welle abgeleitet wird, kann man auch nicht auf das Vorhandensein eines PIII schließen.

Eine rein altersbedingte Amplitudenabnahme wurde bei gesunden Kleinpudeln untersucht: sie beträgt 1,7 % der Stäbchenantwort pro Monat, die Zapfenantwort wurde sogar pro Monat um 1,4 % größer (Sandberg et al., 1986).

1.3. Anästhesie

Schon Parry et al. (1953) stellten fest, daß die Amplitude bei einer bestimmten Reizstärke in leichter Anästhesie (Pentobarbital) höher ist als in tiefer. Kommonen et al. (1988) widersprechen hier: die Narkoseauswirkung sei eher abhängig von dem Narkosemittel als von der Dosis.

Die Barbiturate hemmen die synaptische Übertragung sowohl im zentralen, als auch im autonomen Nervensystem (Loyning et al., 1964). Sowohl in vivo (Noell, 1958; Mita et al., 1961; Wohlzogen et al., 1956) als auch in vitro (Meerschweinchen: Bornschein et al., 1966a; Frosch: Rockstroh und Hanitzsch, 1966) wurde der Einfluß der Barbiturate auf die a- und b-Welle des Elektretinogramms beobachtet. Durch die in vitro Untersuchungen wurde die Hypothese widerlegt, daß die inhibitorische Kontrolle von höheren Zentren durch die Barbiturate beseitigt werde (Mita et al., 1961), sondern bestätigt, daß die Barbiturate eine direkte Auswirkung auf die Retina haben (Yonemura et al., 1966; Bornschein et al., 1966a; Rockstroh und Hanitzsch, 1966). Laut Honda und Nagata (1973) erhöhen Phenobarbital und Thiopental die Amplitude der a- und b-Welle beim Kaninchen. Kommonen et al. (1988) bestätigten dies bezüglich der b-Welle am Hund. Laut Gum (1980) ist Sodiumthiamylat (Surital®) schnell genug abbaubar, um das Elektretinogramm nicht zu beeinflussen.

Gum (1980) schreibt von Untersuchungen, bei welchen Halothan und Methoxyfluran keine signifikante Abnahme der elektretinographischen Potentiale ergeben haben. Dies widerspricht den Untersuchungen von Raitta et al. (1979) am Menschen, von Dawson et al. (1983) an Beagles und Englischen Settern, von Jarkman et al. (1985) am Affen, von Tashiro et al. (1986) am Kaninchen und Kommonen et al. (1988) an Hunden, welche alle von einer Beeinträchtigung der a- und b-Welle berichten. Johnson et al. (1973) zeigen sogar die toxischen Effekte auf das Pigmentepithel und die daraus folgende Erniedrigung der c-Wellen Amplitude am Kaninchen.

Norren und Padmos (1974) zeigten darüberhinaus den Effekt von Halothan auf die Dunkeladaptation: kurzzeitig (ungefähr fünf Minuten) verändert Halothan die Sensitivität nicht, dann jedoch erfolgt eine enorme Schwellenerhöhung und darüberhinaus eine enorm verlängerte Dunkeladaptationsphase. Er nimmt an, daß Halothan die Wiederauffüllung von 11-cis-Retinal verzögert. Er bestätigt auch die Dosisabhängigkeit bis zur Regeneration. Der hypoxische Effekt von Halothan wird als Ursache ebenfalls diskutiert. Diese Möglichkeit der Beeinflussung des Elektretinogramms untersuchten Murray und Borda (1984); zentrale (mittels Opticusdurchtrennung) und periphere neurale Effekte, pO_2 und pH werden ausgeschlossen als Ursache für eine Elektretinogrammbeeinflussung. Eine Hyperventilation und der dadurch hervorgerufene pCO_2 -abfall (Hypokapnie) ruft jedoch eine b-Wellen Amplitudenerhöhung hervor.

Xylacin in Kombination mit einem Muskelrelaxans führt zu einer leichten, Ketamin zu einer ausgeprägten Erhöhung der b-Wellen Maximalamplitude (Kommonen et al., 1988) beim Hund.

2. Netzhautdegenerationen bei höheren Säugern

2.1 Primäre tapetoretinale Degenerationen

2.1.1. Mensch

Bei den primären tapetoretinalen Degenerationen werden entsprechend der Lokalisation der Läsionen zwei Formen unterschieden: bevorzugt die Makula betreffende, wie z.B. die Best'sche Makuladegeneration, der Morbus Stargardt und die Zapfendystrophie, und solche welche die gesamte Retina erfassen, wie z.B. die Retinitis pigmentosa, die Retinitis punctata albescens und die Atrophia gyrata, um die wichtigsten zu nennen (Deutman, 1971).

Die Retinitis pigmentosa ist eine der häufigsten hereditären tapetoretinalen Degenerationen. Die Erkrankung kann autosomal rezessiv, X-chromosomal rezessiv oder autosomal dominant vererbt werden (Sommer und Gzyzcki, 1983). Die Betroffenen werden typischerweise von Kindes- und Jugendalter an nachtblind, ehe sich andere Krankheitszeichen manifestieren. Im zweiten Lebensjahrzehnt wird ophthalmoskopisch eine typische knochenkörperchenartige Pigmentierung in der Peripherie der Retina sichtbar, welche sich konzentrisch zur Mitte hin ausbreitet. Dadurch entsteht die ebenfalls typische röhrenförmige Gesichtsfeldeinengung, welche auch als "Flintenrohrgesichtsfeld" bezeichnet wird. Sie schreitet im Verlauf von ein bis drei Jahrzehnten so weit vor, bis nur noch die Makula ausgespart bleibt. Weiterhin ist die aufsteigende Optikusatrophie mit der wachsgelben Papille und die Atrophie der retinalen Gefäße typisch. Von großer Bedeutung bei der Früherkennung der Erkrankung ist das Elektroretinogramm, da die b-Welle frühzeitig erloschen ist, ehe sich die Krankheitserscheinungen manifestieren. Die Ursache der Retinopathia pigmentosa ist bisher nicht bekannt. Eine Störung der Phosphodiesterase wird vermutet. Ein Stamm

Abyssinischer Katzen und ein Stamm Englischer Setter aus Norwegen wurden als Tiermodelle untersucht (s.u.).

Die Retinitis punctata albescens ist funktionell der Retinitis pigmentosa fast identisch, schreitet jedoch nur sehr langsam voran. Der wesentliche Unterschied besteht im Aussehen des Augenhintergrunds: statt knochenkörperartiger dunkler Pigmentierung zeigt der degenerierte Teil der Retina feine weiße, unregelmäßig begrenzte Flecken.

Die Atrophia gyrata unterscheidet sich stark von der Retinitis pigmentosa. Sie wird autosomal rezessiv vererbt, manifestiert sich erst im 30. bis 40. Lebensjahr und da die Netzhautmitte ausgespart ist, bleibt das Sehvermögen lange erhalten. Ophthalmoskopisch fallen großflächige, gewundene, fast weiß erscheinende, atrophische Felder in der Aderhaut und der Netzhaut auf. Das Elektroretinogramm ist normal bis subnormal.

Bei der Best'schen Makuladegeneration, oder auch vitelliformen Makuladegeneration, treten im zweiten Lebensjahrzehnt in der Makula oder ihrer Umgebung eine oder mehrere Zysten, die wie Eidotter aussehen, auf. Die Sehschärfe ist meist noch normal. Zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr rupturiert die Zyste und deren Inhalt entleert sich in den subretinalen Raum. Das Ausmaß der morphologischen Veränderungen der Macula bestimmt den Grad der Visusminderung.

Die Stargardt'sche Degeneration ist autosomal rezessiv erblich und beginnt zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr. Sie spielt sich primär im Zentrum der Netzhaut in der Ebene des Pigmentblattes und des Neuroepithels ab. Auffallend ist die primäre Abnahme der Sehschärfe beider Augen, gekoppelt mit einer deutlichen Farbsinnstörung. Ophthalmoskopisch sind in den frühen Stadien keine Veränderungen zu sehen. Im Fluoreszenzangiogramm leuchtet infolge der zentralen Pigmentblatdefekte die Choriocapillaris hell auf. Später findet man oft in der Nähe der Makula weißgelbliche, fleckförmige Einlagerungen. Sie werden dann als Fundus flavimaculatus bezeichnet. Im späteren Lebensjahrzehnt kann eine ausgedehnte Atrophie der Retina entstehen.

Die Zapfendystrophie zeichnet sich durch einen perimakulären körnigen Zerfall des Pigmentblattes noch im Kindesalter aus. Da die perimakuläre Aufhellung im Gegensatz zu der dunklen Fovea wie ein Rinderauge aussieht, wird die Erkrankung auch als "Bull's eye-Dystrophy" bezeichnet. Eine frühe Sehverschlechterung bleibt lange konstant. Gravierender ist der schwere Störung der Farbwahrnehmung im Sinne einer Deutero-oder Tritopie. Das photopische Elektroretinogramm zeigt starke Veränderungen (Krill, 1972).

2.1.2. Hund

Der gesunde Hundefundus unterscheidet sich vom Menschenfundus durch das Vorhandensein eines Tapetum lucidum, eine stark pigmentierte Chorioidea und durch das Fehlen einer Macula oder Fovea. Eine Area centralis ist höchstens durch eine leichte Verminderung der sekundären Blutgefäße zu erkennen.

Die Fundusfarbe variiert stark von zitronengelb bis orange oder zu tiefem apfelgrün. Das Tapetum lucidum der Greyhounds und Terrier reflektiert hauptsächlich gelb-grün, das der Irischen Setter orange. Bei manchen Rassen, z.B. Pointern scheint die Farbe auch mit der Fellfarbe vererbt zu werden.

Der tapetale Fundus, welcher den dorsalen Bereich außer einem Zwanzigstel des Durchmessers des Augapfels einnimmt, erscheint voll durchsichtig. Eine Besonderheit des Hundefundus stellen die "Stellulae of Winslow" dar. Sie werden vom Durchtritt der Gefäße durch die Retina gebildet und stellen sich als "weiße Flecken" dar. Nur ein dorsaler Hauptgefäßstamm entspringt aus dem zentralen Gefäßgeflecht.

Der nicht tapetale Fundus ist durch das reichhaltige Chorioidalpigment tief dunkelbraun mit einem leichten Grauschleier. Zwei Hauptgefäße entspringen medial und lateral des Zentrums und reflektieren das einfallende Licht. Dies wird als "silver wiring" bezeichnet.

Die Papille liegt gerade am unteren Rand des tapetalen Fundus, oft von einer schmalen Zone des nicht tapetalen Fundus umgeben. Sie ist rund oder leicht oval, und ihre Ränder sind abgegrenzt. Durch kleine Gefäße, welche von den Chorioidalgefäßen stammen, erhält sie ihre rötliche Farbe, welche jedoch mit dem Blutdruck stark schwankt. Ein Drittel der Hunde hat an der Papille ein ungefähr ein bis zwei Dioptrien tiefes Loch (Parry, 1953a).

Die **PRA** (= progressive Retinaatrophie) ist in der Veterinärmedizin ein Sammelbegriff für eine Anzahl von degenerativen Erkrankungen der äußeren Netzhautschichten, insbesondere des Sinnesepithels, welche zur allmählichen Erblindung führt (Barnett, 1965a). Der Begriff der Atrophie beschreibt nicht den Krankheitsverlauf, sondern lediglich das Endstadium. Die Pathogenese wird in zwei Grundformen eingeteilt: die angeborenen Dystrophien sind von den erworbenen Degenerationen (mit oder ohne systemische Erkrankung) abzugrenzen. Einerseits handelt es sich um Entwicklungsanomalien meist der äußeren Netzhautschichten (Dysplasien im Bereich der Photorezeptoren), andererseits um eine Entartung oder eine Degeneration des Sinnesepithels nach funktionell normaler Entwicklung, d.h. es hat zuerst eine normale Entwicklung stattgefunden, später kommt dann eine Degeneration im Sinne einer Abiotrophie hinzu. Hier wird ein totales oder teilweises vorzeitiges Absterben eines ehemals normal angelegten und entwickelten Gewebes beobachtet. (Aguirre, 1976)

Die PRA wird in eine generalisierte und eine zentrale Form eingeteilt (Parry, 1953b, Parry et al., 1955b; Barnett 1965a; Aguirre, 1976): die zentrale Form = CPRA ist eine primäre Pigmentepitheldystrophie, während die generalisierte Form = PRA vor allem die Netzhaut betrifft. Magnussen (1911) berichtete zum ersten Mal über einen betroffenen Gordon Setter und bezeichnete dessen Erkrankung als Retinitis pigmentosa des Hundes. Parry (1953b, 1955a) beschrieb einen Irischen Setter und zeigte, daß es sich um eine einfach rezessiv vererbte Photorezeptordegeneration handelt. Barnett (1965d) beschrieb sie bei vielen anderen Rassen, wie Labrador Retriever, Golden

Die Papille liegt gerade am unteren Rand des tapetalen Fundus, oft von einer schmalen Zone des nicht tapetalen Fundus umgeben. Sie ist rund oder leicht oval, und ihre Ränder sind abgegrenzt. Durch kleine Gefäße, welche von den Chorioidalgefäßen stammen, erhält sie ihre rötliche Farbe, welche jedoch mit dem Blutdruck stark schwankt. Ein Drittel der Hunde hat an der Papille ein ungefähr ein bis zwei Dioptrien tiefes Loch (Parry, 1953a).

Die PRA (= progressive Retinaatrophie) ist in der Veterinärmedizin ein Sammelbegriff für eine Anzahl von degenerativen Erkrankungen der äußeren Netzhautschichten, insbesondere des Sinnesepithels, welche zur allmählichen Erblindung führt (Barnett, 1965a). Der Begriff der Atrophie beschreibt nicht den Krankheitsverlauf, sondern lediglich das Endstadium. Die Pathogenese wird in zwei Grundformen eingeteilt: die angeborenen Dystrophien sind von den erworbenen Degenerationen (mit oder ohne systemische Erkrankung) abzugrenzen. Einerseits handelt es sich um Entwicklungsanomalien meist der äußeren Netzhautschichten (Dysplasien im Bereich der Photorezeptoren), andererseits um eine Entartung oder eine Degeneration des Sinnesepithels nach funktionell normaler Entwicklung, d.h. es hat zuerst eine normale Entwicklung stattgefunden, später kommt dann eine Degeneration im Sinne einer Abiotrophie hinzu. Hier wird ein totales oder teilweises vorzeitiges Absterben eines ehemals normal angelegten und entwickelten Gewebes beobachtet. (Aguirre, 1976)

Die PRA wird in eine generalisierte und eine zentrale Form eingeteilt (Parry, 1953b, 1955b; Barnett 1965a; Aguirre, 1976): die zentrale Form = CPRA ist eine primäre Pigmentepitheldystrophie, während die generalisierte Form = PRA vor allem die Netzhaut betrifft. Magnussen (1911) berichtete zum ersten Mal über einen betroffenen Gordon Setter und bezeichnete dessen Erkrankung als Retinitis pigmentosa des Hundes. Parry (1953b, 1955a) beschrieb einen Irischen Setter und zeigte, daß es sich um eine einfach rezessiv vererbte Photorezeptordegeneration handelt. Barnett (1965d) beschrieb sie bei vielen anderen Rassen, wie Labrador Retriever, Golden

Retriever, Cocker Spaniel, Dackel, u.a.m..

Die PRA der Irischen Setter, der Norwegischen Elchhunde und der Kleinpudel wird nach Aguirre (1976) in vier Stadien eingeteilt:

1. anfängliche Nachtblindheit, gefolgt von langsamem Verlust des Tagsehen bis zur allgemeinen Blindheit
2. Ophthalmoskopisch sichtbare Gefäßverdünnung und Abnahme der Gefäßzahl
3. verminderte Amplitude im Elektroretinogramm
4. Katarakte, welche am hinteren subskapulären Pol beginnen

Diese vier Kriterien treffen auch auf die Retinitis pigmentosa zu (Magnussen, 1911; Cogan und Kuwabara, 1965).

Bei der Retinitis pigmentosa sind jedoch die Stäbchen und Zapfen länger erhalten (Kolb und Gouras, 1974).

Unterschiede zwischen den drei Rassen bestehen z.B. in Bezug auf die ersten ophthalmologischen Veränderungen: bei Irischen Settern mit sechs Monaten, bei Norwegischen Elchhunden mit eineinhalb Jahren und bei Kleinpudeln mit drei bis vier Jahren.

Die ersten an einer tapetoretinalen Degeneration erkrankten, elektroretinographisch untersuchten Hunde waren rote Irische Setter. Sie litten an einer erblichen Netzhautdegeneration, welche rezessiv vererbt wird und durch eine Degeneration der Stäbchen in frühestem Alter gekennzeichnet ist. Klinisch äußert sie sich zuerst durch Nachtblindheit.

Erste elektroretinographische Untersuchungen am 22. Tag nach der Geburt (erste Tag in der Entwicklung, an welchem es möglich ist ohne eine Lidresektion ein Elektroretinogramm abzuleiten) ließen kleine b-Wellen Amplituden erkennen (Aguirre und Rubin, 1975).

Im Lichtmikroskop sind Störungen ab der dritten bis sechsten Woche zu erkennen. Parallel vorgenommene elektroretinographische und histologische Untersuchungen zeigten, daß die Ableitbarkeit eines Elektroretinogramms mit der Ausdifferenzierung der Stäbchenaußensegmente korreliert ist und nicht mit der Zahl der

Zellkerne. Bei dieser Erkrankung differenzieren die Außensegmente zuerst aus und werden funktionstüchtig, ehe sie degenerieren. Sie differenzieren jedoch nicht alle zur gleichen Zeit aus. So hängt die Höhe des Elektoretinogramms also vom Verhältnis der ausdifferenzierten Stäbchen zu den schon degenerierten ab (Aguirre und Rubin, 1975). Ähnliche Beobachtungen machten Bourne et al. (1938) bei Ratten, Tansley (1951) bei Mäusen und Treacher Collins (1919) bei Menschen mit Retinitis Pigmentosa.

Die Endstadien der Erkrankung des Norwegischen Elchhundes und des Irischen Setters sind gleich. Der Beginn ist jedoch verschieden.

Untersuchungen an anderen Hunderassen mit erblichen Erkrankungen folgten:

Kleinpudel leiden ebenfalls an Tagblindheit, jedoch tritt sie meist später zu Tage (ungefähr mit drei Monaten). Mit zunehmendem Alter sind hier ophthalmologische Veränderungen zu sehen. Da diese Hunde häufig an einer Stäbchen-Zapfen-Degeneration leiden ist es die Frage, ob Tagblindheit ein erstes Zeichen ist oder ob sie an einer Zapfen-Stäbchen Degeneration leiden? Erste klinische Anzeichen werden mit ungefähr fünf Jahren beobachtet. Zuerst zeigt sich Nachtblindheit, dann Tagblindheit und schließlich Blindheit (Barnett, 1965c). Ophthalmoskopisch wird eine Hyperreflexie des tapetalen Fundus, eine Gefäßverdünnung und eine sekundäre Opticusatrophie beobachtet.

Die progressive Stäbchen-Zapfen Degeneration des Kleinpudels äußerte sich klinisch in Form einer PRA. Die Zellen differenzieren sich normal, aber früh zeigt sich am hinteren Pol und in der Äquatorebene eine Disorientierung der Außensegmente, bevorzugt bei Stäbchen. Die Peripherie ist normal (Aguirre et al., 1982). Bei älteren Tieren geht die Abstufung von zentral nach peripher in eine umgekehrte über. Dann ist peripher stärker betroffen als zentral. Die Erneuerung der Außensegmente findet bei den betroffenen Hunden viel langsamer statt als bei normalen. Dies ist die erste erkennbare Störung (Aguirre et al., 1982). Ein Unterschied wurde in der Opsin-Synthese gefunden: sie nahm im späten Stadium der Erkrankung ab (Aguirre et al., 1982).

Im Gegensatz dazu zeigt der als Modell untersuchte Kleinpudel mit PRCD (=progressive Stäbchen-und Zapfen Degeneration) in allen drei Stadien (s.o.) normale Gipfelzeiten, jedoch auch reduzierte b-Wellen Amplituden (Sandberg et al., 1986). Da die Netzhautregionen unterschiedlich stark betroffen sind (Aguirre et al., 1982) werden die z.T. gesunden Photorezeptoren für die normale Gipfelzeit, die kranken Photorezeptoren mit den disorientierten Außensegmenten für die erniedrigte Amplitude verantwortlich gemacht. Dem widersprechen Untersuchungen von Aguirre und Rubin (1972), welche von verlängerten Gipfelzeiten berichten. Sie arbeiten jedoch nicht mit Ganzfeldbeleuchtung, sondern beleuchten nur den hinteren Pol. Die unterschiedlichen Ergebnisse ließen sich damit erklären, daß dieser häufig zuerst betroffen ist und das Streulicht infolge der erniedrigten Reizleuchtdichte eine verlängerte Gipfelzeit aufweist (Sandberg et al., 1986).

Elektroretinogramme von erkrankten Kleinpudeln und Kontrolltieren sind bis zur siebten Woche auf Flicker gleich. Auf weißes und blaues Licht zeigen beide Gruppen die gleiche Antwortschwelle, da hier die Schwelle von den Stäbchen bestimmt wird. Bei hohen Reizintensitäten (ungefähr zwei logarithmische Einheiten über der Schwelle) wird die b-Wellen Amplitude durch das Fehlen der Zapfen kleiner.

Im Elektroretinogramm wird eine allgemeine Amplitudenerniedrigung gesehen. Die b-Wellen Amplitude ist also nie voll entwickelt. Ab dem 52. Tag ist die b-Welle nicht mehr größer als die a-Welle. Das Elektroretinogramm ist also a-Wellen dominiert. Die verlängerte Gipfelzeit und die verkleinerte Amplitude der b-Welle lassen einen Defekt im Stäbchensystem erkennen. Die stärkere Verkleinerung der a-Welle läßt den Defekt mehr in den Photorezeptoren selbst, denn in den Neuronen zweiter Ordnung vermuten. Dieser Verdacht wird darüberhinaus von der erhöhten Schwelle auf weißes Licht, wie auch von dem verlängerten Dunkeladaptationsverlauf (der Übergang von photopisch zu skotopisch ist von einer Minute auf zehn Minuten erhöht) bestärkt. Obwohl sowohl die Stäbchen, wie auch die Zapfen betroffen sind, geht die Degeneration der Stäbchen schneller vor sich (Aguirre und Rubin, 1972).

Nyktalopie wird bei Alaskan Malamutes als einfach autosomal rezessives Gen vererbt (Rubin et al., 1967b). Eine ähnliche Erkrankung beim Menschen sind zwei Arten von Achromatopsie (Zapfen- und Stäbchenmonochromaten). Beide sind farbenblind.

Während des ganzen Lebens werden ophthalmoskopisch keine Veränderungen sichtbar, obwohl klinisch z.T. ab der achten Woche, spätestens aber bis zum ersten Lebensjahr Anzeichen auftreten (Rubin, 1971).

Im Elektoretinogramm fehlte der Zapfenanstieg der Flicker-Fusions-Antwort erst nach der siebten Woche. Dies ließ Vermutungen zu, daß die Nyktalopie ein Entwicklungsproblem sei und kein erbliches. Die abgeleiteten Einzelantworten waren jedoch normal (Rubin, 1971).

Die Flicker-Fusions-Antwort war bei den kranken Hunden nur einfach, d.h. nur der erste Arm, der Stäbchen Arm war vorhanden. Oberhalb dieser Intensitätsgrenze ist das Stäbchensystem saturiert. Dies wurde an Menschen (Aguilar u. Stiles, 1954), an Affen (Gouras, 1965), an Katzen (Daw u. Pearlman, 1971) und an Ratten (Green, 1973) gezeigt. Auf rotes Licht zeigen Nyktalope keine Antwort, es sei denn, die Dunkeladaptation ist soweit fortgeschritten, dann erscheint eine b-Welle mit besonders langer Latenz. Es wird angenommen, daß diese b-Welle doch Zapfen generiert ist, da sie der b-Welle von Hunden mit ausschließlicher Zapfenretina gleicht (Aguirre und Rubin, 1974). Die Antworten auf blaues Licht sind unauffällig, da sie Stäbchen generiert sind.

Im Elektronenmikroskop wurde eine Reduktion der Zahl der Zapfenkerne gefunden. Mit sieben Wochen ist die Mehrzahl der Zapfenaußensegmente normal, nur bei einigen ist eine Disorganisation der Lamellen zu erkennen. Mit sechs Monaten ist die Zahl der Zapfen noch normal, jedoch sind sie alle verändert. Mit zwei Jahren sind die Zapfen fast verschwunden. Die verbliebenen Außensegmente sind alle verändert, die Innensegmente enthielten Filamentbündel im perinukleären Zytoplasma (Koch und Rubin, 1971). Im Endstadium ist die Retina eine reine Stäbchenretina. Es bleibt die Frage, ob die Filamente die Degeneration verursachen, oder ob sie deren Endprodukte

sind. Ähnliche Filamente sind auch bei Morbus Alzheimer und bei anderen neuronalen Erkrankungen gefunden worden. Es wird folglich angenommen, daß es sich um eine unspezifische strukturelle Manifestation von neuronaler Degeneration handelt (Aguirre und Rubin, 1974).

Obwohl der Norwegische Elchhund und der Kleinpudel im Elektronenmikroskop andere Veränderungen zeigen, sind die Änderungen ihres Elektoretinogramms ähnlich.

Beim Norwegischen Elchhund ist das erste klinische Zeichen die Nachtblindheit ab dem sechsten Monat. Mit drei bis fünf Jahren setzt die Tagblindheit ein. Cogan und Kuwabara (1965) nehmen eine Photorezeptorabiotrophie an, da sie glauben, daß eine normale Entwicklung der Photorezeptoren der Degeneration vorausgeht. Aguirre und Rubin (1971a) nehmen im Gegensatz eine sofortige falsche Entwicklung an.

Die Norwegischen Elchhunde sind ab der sechsten Woche nachtblind, ab dem sechsten Monat tagblind, ab dem 12.-18. Monat blind.

Ophthalmoskopisch ist ab der sechsten Woche ein granulärer Fundus zu erkennen. Mit einem Jahr wird er hyperreflektiv und zeigt "ghost vessels" im nichttapetalen Fundus. Die Gefäße verengen sich. Mit ungefähr drei Jahren werden sie unsichtbar und der optische Nerv wird atrophisch. Im nicht tapetalen Fundus scheinen die Chorioidalgefäße durch. Meist entwickelt sich ein sekundärer Katarakt. Manchmal fehlen ophthalmologische Anzeichen ganz oder manifestieren sich erst spät (Aguirre und Rubin, 1971a).

Beim Norwegischen Elchhund konnten elektoretinographisch erste Anzeichen der Stäbchen-Dysplasie mit sechs Wochen durch das Fehlen des skotopischen Elektoretinogramms gezeigt werden. Im dunkeladaptierten Zustand entwickelt sich keine b-Welle (Aguirre und Rubin, 1971b). Der Stäbchen-Arm der Flicker-Fusions-Kurve fehlt. Dieser Defekt ist das Ergebnis einer falschen Entwicklung und folgender Degeneration des gesamten Stäbchen-Photorezeptor-Systems, was später von Aguirre (1978) elektronenmikroskopisch bestätigt wird (s.u.).

Im photopischen Elektoretinogramm zeigen sie kleine Amplituden mit kurzer

Latenz auf rote Lichtreize (Zapfenantwort). Die Schwelle ist erhöht auf weißes Licht und der skotopische Arm der Flicker-Fusions Antwort fehlt. Eine Früherkennung ist möglich. Im dunkeladaptierten Zustand werden auf rote Blitze zuerst photopische b-Wellen sichtbar. Bei gesunden Hunden wird die photopische Antwort dann von der anwachsenden skotopischen maskiert, bei den erkrankten Hunden behält die photopische Antwort ihre Amplitude, da keine skotopische sie verdrängt. Mit drei Jahren ist auch keine photopische Antwort mehr abzuleiten. (Aguirre und Rubin, 1971b).

Auch bei Vitamin A Mangel (Dowling, 1964), Lichtschäden (Noell et al., 1958), Retinitis pigmentosa (Francois, 1958), der erblichen Dystrophie der Ratte (Dowling, 1964) und der Maus (Noell, 1958) und bei der progressiven Retinaatrophie wird eine Amplitudenerniedrigung beobachtet. Mit rotem Licht in dunkeladaptiertem Zustand zeigt sich zuerst eine niedrige photopische b-Welle mit kurzer Gipfelzeit, dann eine große skotopische b-Welle.

Im Elektretinogramm zeigt sich ab dem 51.- 82. Tag keine Stäbchenantwort mehr. Es wird diskutiert, ob keine Lichtabsorption oder keine Lichttransduktion mehr stattfindet. Die Dunkeladaptationsschwelle ist um zwei logarithmische Einheiten angehoben. Bei den höchsten Intensitäten ist die Maximalamplitude um 19-28 % im Vergleich zu gesunden Hunden erniedrigt. Auf blaue Lichtblitze zeigen die kranken Tiere keine Antwort. Mit sechs Monaten ist auch die a- und b-Wellen Amplitude der photopischen Antwort um 30-50 % erniedrigt. Ab der 94. Woche ist meist kein Elektretinogramm mehr abzuleiten (Aguirre und Rubin, 1971b).

Im Lichtmikroskop sind bis zum sechsten Monat keine Veränderungen erkennbar. Mit zwei Jahren wird ein Verlust der Außensegmente der Stäbchen und Zapfen und eine Reduktion der äußeren Körnerschicht von zehn auf drei Kerne sichtbar. Noch ältere Tiere zeigen eine komplette Disorganisation, Gliosis und Pigmentwanderung.

Im Elektronenmikroskop sind Störungen ab der zwölften Woche nachweisbar, also später als im Elektretinogramm. Eine Disorganisation der

Stäbchenaußensegmente ist zu sehen. Die Innensegmente sind klein und kurz. Die Zapfen sind bis zum ersten Lebensjahr normal, dann zeigen auch sie eine Disorganisation (Aguirre, 1978).

Beim Norwegischen Elchhund stellt Aguirre (1978) eine Stäbchenfehlentwicklung fest. Die Zapfen folgen später. Dies zeigt das Erlöschen des Elektoretinogramms. Die Kerne und das Pigmentepithel sind unauffällig, jedoch das Zytoplasma enthielt phagosomale Einschlüsse. Später folgt eine Ausdünnung der Schichten. Die Zapfen runden sich und werden breit (Aguirre, 1978). Die Zapfen entwickeln sich und funktionieren normal, obwohl die Zahl der funktionierenden geringer ist (Berson et al., 1969). Daß die Außensegmente vorhanden sind, obwohl sie disorganisiert sind, zeigt die Fähigkeit der abnormalen Innensegmente zur Synthese von Außensegmentprotein. Ist wenig nicht phagozytiertes Material da und sind phagosomale Einschlüsse in dem strukturell normalen Pigmentepithel vorhanden, so ist dies ein indirekter Hinweis, daß das Pigmentepithel funktioniert und daß die Stäbchenscheiben phagozytiert werden (Young and Bork, 1969). Bei der RCS-Ratte fehlt die Phagozytose des Pigmentepithels. Dadurch entsteht eine Akkumulation der Außensegmente und eine nachfolgende Retinadegeneration (Mullen und La Vail, 1976). Die Endstadien der Stäbchen-Dysplasie des Norwegischen Elchhundes, der Stäbchen-Zapfen Dysplasie des Irischen Setters und der Stäbchen-Zapfen Dystrophie des Kleinpudels sind dem der Ratte (Bourne et al., 1938), der Maus (Tansley, 1951) und des Menschen mit Retinitis pigmentosa (Kolb und Gouras, 1974) ähnlich. Bei Menschen mit Retinitis pigmentosa sind die fovealen Zapfen länger erhalten als die Stäbchen (Kolb und Gouras, 1974). Darin sind sie der Stäbchendisplasie ähnlich.

Bei der Ratte wird von einem Defekt in der Phagozytose des Pigmentepithels berichtet. Die Abfälle verursachen die Unfähigkeit des Pigmentepithels an der Außensegmenterneuerung teilzunehmen (Bok und Hall, 1971).

Wenn die a- und b-Wellen Amplitude erniedrigt sind, ist dies ein Zeichen für eine Störung in der äußeren Netzhaut. Es muß sich jedoch nicht unbedingt um eine progressive Retinaatrophie handeln. Die Zapfen funktionieren normal ehe sie

degenerieren (Cogan und Kuwabara, 1965). Ob die Zapfen abiotroph sind oder das Ergebnis, bzw. die Folge der Destruktion der Stäbchen, ist zu beweisen. Die Dysfunktion der Stäbchen läßt eher auf eine Fehlentwicklung, als auf eine Degeneration schließen (Aguirre und Rubin, 1971a). Dann wäre der Name "Stäbchendysplasie" falsch.

2.1.3. Katze

Bei gesunden Katzen ist die Papille klein, rund, blaßgrau, und es entspringen drei Hauptblutgefäßgruppen am Rand. Das Tapetum lucidum ist gelb bis grün, ins bläuliche übergehend am Rand zum Tapetum nigrum. Der Katze fehlt die Fovea. Den Ort des schärfsten Sehens bezeichnet man als "Area centralis".

Ernährungsbedingte Netzhautdegeneration wurde nach chronischem Vitamin A Mangel beschrieben. Auf erste Anzeichen einer Konjunktivitis und rötlich gefärbten Augenausfluß, folgt eine Vaskularisation der Cornea, eine squamöse Metaplasie des Epithels und schließlich eine Netzhautdegeneration (Barnett, 1965a).

Eine weitere Retinopathie diätätischen Ursprungs wurde nach einer Ernährung auf reiner Taurin freier Casein Basis festgestellt (Graves und Scott, 1962): dilatierte Pupillen, verlangsamter Pupillarreflex und Lichtscheue. Der Taurin Plasmaspiegel fiel innerhalb von fünf Wochen auf 2 % des Normalwertes. Die Plasmaspiegel der anderen freien Aminosäuren, wie Methionin, Cystein oder Serin blieben normal. Taurin wird auch beim Menschen in der Retina in dreifach höherer Konzentration als die anderen Aminosäuren gefunden (Cohen et al., 1973). Es wurde beim Menschen als nicht essentiell angesehen, da es sich aus den anderen Aminosäuren synthetisieren läßt (Schmidt et al., 1976). Infolge der Diät ging auch der Spiegel in der Retina auf 20-30 % nach 23 Wochen zurück. In der gleichen Zeitspanne verringerten sich auch die

Amplituden des Elektoretinogramms und waren nach 23 Wochen nicht mehr ableitbar. Erst nach ungefähr fünf Wochen verlängert sich die Gipfelzeit der b-Welle. Zu diesem Zeitpunkt hat sich weder die Amplitude verändert, noch zeigen sich ophthalmoskopisch irgendwelche Veränderungen. Ungefähr ab der 15. Woche ist im Ophthalmoskop eine starke Körnung der Area centralis zu erkennen. Später stellen sich weiße hochreflektive Stellen ein, welche von einer dünnen Zone von Hyperpigmentation umgeben sind. Die helleren Stellen korrelieren mit den Bereichen der höchsten Zapfenkonzentration in der Katzensnetzhaut. Die Befunde treten symmetrisch auf und gleichen jenen der Felines Zentralen Retinadegeneration (Schmidt et al., 1976b).

Elektronenmikroskopisch zeigt sich zuerst eine Disorientierung der Außensegmentlamellen, besonders in der Area centralis, gefolgt von einem völligen Verlust der Außensegmente, bishin zu einem völligen Verlust der Zellkerne (s.o.Ernährung).

Ein ähnlicher, bilateral symmetrischer Krankheitsverlauf wurde von Bellhorn und Fischer (1970) in der Area centralis beschrieben. Wiederum schien der Verlauf nicht progressiv zu sein. Das Elektoretinogramm ergab ebenfalls eine Amplitudenverminderung und eine Gipfelzeitverlängerung. Das elektronenmikroskopische Bild glich dem oben beschriebenen (diätätische Ursachen sind auszuschließen), aber eine andere Ursache konnte nicht gefunden werden.

Generalisierte progressive Retinaatrophien, welche wahrscheinlich vererbt werden, wurden bei Siamkatzen (Barnett, 1965a; Carlile, 1981) und Perserkatzen (Rubin und Liptoin, 1973) beschrieben.

In Schweden wurde ein Stamm Abyssinischer Hauskatzen beschrieben (Barnett, 1982; Narfström und Nilsson, 1983), dessen bilaterale Retinopathie rezessiv vererbt wird. Ophthalmoskopisch wird die Erkrankung in vier Hauptstadien eingeteilt (Narfström, 1985):

1. Verdacht auf PRA: leichte Graufärbung um die Papille, z.T. verstärkt um die Area centralis
2. Frühes Stadium: die Graufärbung verstärkt sich im peripheren Fundus. Die

peripheren Gefäße sind verengt.

3. Mittleres Stadium: Die Verfärbung des tapetalen Fundus war diffus mit dunklen und hellen Zonen. Besonders der obere temporale tapetale Fundus ist hyperreflektiv. Die Gefäßausdünnung in der Peripherie ist deutlich.
4. Fortgeschrittenes Stadium: allgemeine Hyperreflektivität des Fundus und kaum noch sichtbare Gefäße.

Stadium eins wird meist zwischen dem ersten und zweiten Lebensjahr festgestellt (5.-36. Monat). Da die Krankheit bei den Tieren regelmäßig voranschritt, war das Endstadium meist mit vier bis fünf Jahren erreicht. Die Fluoreszenzangiographie war normal bis zum zweiten Stadium; im dritten Stadium war die Gefäßkontraktion deutlich zu erkennen; im vierten Stadium wurden zusätzlich Fenster und Füllungsdefekte gesehen, jedoch keine Löcher. Im Elektoretinogramm (unter Barbiturat- und Halothannarkose) läßt sich die Krankheit schon vor dem ersten Stadium (zwischen dem zweiten und vierten Monat) anhand einer starken Reduktion der b-Wellen Amplitude erkennen. Vom vierten bis zum achten Monat besteht keine signifikante Unterscheidungsmöglichkeit zwischen kranken und gesunden Katzen. In der Zeit zwischen dem achten Monat und dem zweiten Jahr ist die b-Wellen Schwelle im Vergleich zu gesunden gleichaltrigen Tieren um 2,5 logarithmische Einheiten erhöht (Narfström et al., 1988). Ab Stadium drei ist kaum noch ein Elektoretinogramm abzuleiten (Narfström, 1985 ; Narfström et al., 1988).

Histologisch zeigt sich, daß die mittlere und periphere Retina stärker betroffen sind, und zwar besonders die Photorezeptorschicht, während die anderen Retinaschichten fast normal sind (Narfström und Nilsson, 1983). Es wird angenommen, daß die Erkrankung nach Ausdifferenzierung der Retina beginnt, da gesunde Rezeptoren existieren. Die obigen elektoretinographischen Daten widerlegen diese Annahme jedoch.

Retinale degenerative Erkrankungen an alten Katzen werden von Whitehead beschrieben (1963; weitere Literatur s. dort).

2.1.4. Rind

Der gesunde Rinderfundus weist eine ovale transversale Papille innerhalb des Tapetum nigrum auf. Sie ist grau-rosa, häufig mit einem blasseren zentralen Teil. Die Überbleibsel der Hyaloidarterie sind noch im Glaskörper zu erkennen. Bei Augenbewegungen schwingen sie langsam mit. Drei Hauptgefäßgruppen sind leicht zu unterscheiden. Das Tapetum lucidum scheint grün bis blau, eher gelb-grün bei Jersey Kühen.

Die häufigste Ursache für Blindheit ist Vitamin A Mangel über einen längeren Zeitraum (Rosenberger, 1978). Er verursacht starke Netzhautödeme und zahlreiche punktförmige Hämorrhagien um die Papille bei Kälbern. Bei Kühen wird von einem Verlust der Ganglienzellen und einer Degeneration der Außensegmente der Stäbchen und Zapfen berichtet (Cohrs, 1955). Die allgemeine körperliche Konstitution kann dabei noch gut sein (Abrams et al., 1961). Das Problem tritt häufig in Intensivhaltungen auf. Das äußere Symptom ist eine dilatierte Pupille ohne Pupillarreflex. Dadurch ist die tapetale Reflexion besser zu sehen. In schwersten Fällen ist eine Atrophie des Nervus opticus oder sogar der ganzen Netzhaut gesehen worden.

Blindheit zusammen mit neurologischen Symptomen kommt bei dem Bovinen Katarrh vor. Die Symptome sind bei dieser Viruserkrankung (Bovines Herpesvirus) jedoch auf eine Panophthalmitis oder eine Entzündung zurückzuführen (Barnett, 1965a).

2.1.5. Schaf

Der gesunde Schaffundus gleicht dem des Rindes. Die rosafarbene Papille variiert zwischen oval und nierenförmig. Drei bis vier Hauptgruppen von Gefäßen und der Rest der Hyaloidalarterie sind zu sehen. Das Tapetum lucidum ist blau bis grün (Barnett, 1965a).

Bei einigen britischen Bergschaffrasen (Yorkshire und Cumberland) wurde ein fortschreitender Sehverlust als "bright oder clear brightness" beschrieben. Beide Geschlechter zeigten im Alter zwischen zwei und vier Jahren die gleichen Symptome: dilatierte Pupillen mit fehlendem Pupillarreflex. Die Papille ist blaß, die Gefäße sind enger als normal. Das Tapetum lucidum zeigt einen allgemeinen Gelbstich und erscheint sehr glatt und glänzend im Ophthalmoskop.

Histologisch zeigte sich besonders zentral eine fortschreitende Degeneration der äußeren Netzhautschichten. Die Ganglienzellen und die Nervenfaserschicht wurden nicht befallen. Die Ursache ist nicht geklärt, jedoch wird eine Intoxikation mit Farnkraut (*Pteris aquilina*) vermutet (Watson et al., 1965).

2.1.6. Schwein

Die Papille des gesunden Schweinefundus ist blaßgrau, breit-oval, mit einem scharfen Rand. Es hat als einziges Haustier kein Tapetum lucidum, sondern gleicht hierin eher dem Menschen oder dem Affen (Barnett, 1965a).

Eine Avitaminose A ruft beim Neugeborenen schwere Schäden, wie z.B. Microphthalmus hervor (Goodwin and Jennings, 1958). Intraokuläre Läsionen wurden

bei Schweinecholera beschrieben (Saunders et al., 1958), Retinitis mit stellenweiser Gliosis bei Teschen.

2.1.7. Pferd

Der gesunde Pferdefundus hat eine ovale, diagonale, rosa Papille, von welcher viele kleine Gefäße ausgehen. Das Tapetum lucidum ist blau-grün (Barnett, 1965a).

1864 wurden erstmals zwei Fälle von Retinitis Pigmentosa beim Pferd beschrieben (Magnussen, 1911). Die Augen waren unterschiedlich stark oder sogar ausschließlich ein Auge betroffen. Ringe schwarzer Punkte konnten am Fundus um die Papille beobachtet werden. Beide Tiere litten an Nachtblindheit. Weitere Beschreibungen folgten (Formston, 1964): meist einseitig reduzierter Pupillarreflex, blaße Papille ohne Gefäße, aber mit Pigmenteinlagerungen.

Eine andere Form der Nachtblindheit verläuft ohne ophthalmologisch sichtbare Veränderungen (Witzel et al., 1978). Appaloosa Pferde mit normalem Fundus zeigten in Verhaltensversuchen Schwierigkeiten beim Erkennen von Hindernissen im Dämmerlicht. Im photopischen Elektoretinogramm (unter Halothan Narkose) ergaben sich reduzierte b-Wellen Amplituden und längere Gipfelzeiten für die b-Welle; im skotopischen Elektoretinogramm ließ sich nur ein einfaches negatives Potential ohne b-Welle ableiten. Eine normale c-Welle war jedoch abzuleiten. Histologisch wurden keine Veränderungen festgestellt.

Die Periodische Augenentzündung des Pferdes geht mit gelblich-weißen Punkten im Fundus einher (Roberts, 1962). Es wurde jedoch beschrieben, daß es sich dabei um eine Chorioretinitis handelt.

Auch auf Influenza, Purpurea haemorrhagica und Borna folgt häufig eine Chorioretinitis (Innes und Saunders, 1962).

2.2. Die neuronale Ceroid-Lipofuszinose als eine Form der assoziierten tapetoretinalen Degeneration

Retinopathien, welche mit systemischen metabolischen Erkrankungen assoziiert sind, sind z.B. die Mucopolysaccharidosen, die neuronale Ceroid-Lipofuszinose, die Mukolipidose und andere Syndrome, wie das Kearns-Sayre und das Zellweger Syndrom (Goebel et al., 1982).

2.2.1. Mensch

Menschen, welche an der juvenilen Form der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose leiden, zeigen im Ophthalmoskop eine Makuladegeneration, Blässe der Papille, Gefäßverminderung und Pigmentstörungen in der Peripherie.

Im Elektretinogramm haben diese Menschen schon im frühen Stadium ein sehr reduziertes oder sogar gar nicht mehr ableitbares Elektretinogramm (Copenhaver und Goodman, 1960).

2.2.2. Hund

Bei Hunden, Englischen Settern, ist diese Erkrankung zum ersten Mal von Hagen (1953) in Norwegen beschrieben worden. Männliche und weibliche Tiere waren gleichermaßen betroffen. Erste klinische Anzeichen waren Inkoordination und Steifheit der Gliedmaßen ab einem Alter von 12 bis 14 Monaten. Das Fell der Hunde war fettig und sie rochen ranzig. Erste Konvulsionen traten im Alter von 17 bis 21 Monaten auf.

Blindheit folgte zwischen dem zwölften und dem achtzehnten Monat. Eine zunehmende Abstumpfung machte sich bemerkbar. Muskelzittern, Zähneknirschen und tonisch-klonische Krämpfe kamen hinzu. Gewichtsverlust und Dehydrierung führten mit ungefähr zwei Jahren, meist als Folge eines akuten Herzversagens, zum Tode der Tiere (s.o. canine Form der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose in der Einleitung; Koppang, 1966, 1970, 1974, 1982; Armstrong et al., 1982).

Ophthalmoskopisch zeigten die Tiere außer eine Blässe des Tapetum nigrum keine Veränderungen, obwohl große Mengen an Ceroid in den retinalen Ganglienzellen und in der äußeren Körnerschicht gespeichert waren. In den Schwannschen Zellen des optischen Nervs war ebenfalls Ceroid zu finden (Goebel et al., 1979).

Das Elektretinogramm von Hunden mit caniner Ceroid-Lipofuszinose zeigte zwischen dem sechsten und achten Monat keine Veränderungen, bis zum zweiten Lebensjahr jedoch eine fortschreitende Abnahme der a- und b-Wellen Amplitude bis zu 60-70 % (Armstrong et al., 1980).

Von dem gleichen Hundestamm wurden nochmals zwei Jahre alte Hunde untersucht. Jetzt wurde jedoch nur eine Reduktion um 30-40 %, normale Gipfelzeiten und nur eine leicht erhöhte a- und b-Wellen Schwelle festgestellt (Berson u. Watson, 1980).

In einer dritten Untersuchung wurden drei Typen des Elektretinogramms festgestellt (Nilsson et al., 1983):

1. bis zum 19. Monat gleicht das Elektretinogramm dem der Kontrollhunde
2. anschließend tritt eine tiefe Negativität ($155 \mu\text{V} + 85 \%$) hinter der verkleinerten b-Welle ($170 \mu\text{V} - 35-40 \%$) auf und ein negatives Potential ersetzt die c-Welle ($4 \mu\text{V} - 325 \%$)
3. mit ungefähr 21 Monaten ist das Elektretinogramm fast erloschen.

In der caninen Ceroid-Lipofuszinose wurde das retinale Pigmentepithel elektronenmikroskopisch als besonders betroffen erkannt, während die Müller-Zellen dies weniger sind (Neville et al., 1980). So wurde eine Studie unter besonderer Berücksichtigung der c-Welle erstellt: Da die c-Welle hauptsächlich im retinalen

Pigmentepithel durch eine Hyperpolarisation als Antwort auf eine extrazelluläre Kaliumabnahme in der Rezeptorschicht, während einer Lichtstimulation generiert wird (Steinberg et al., 1970), läßt sich daraus schließen, daß das PI kleiner sein muß als das PIII. Dies stimmt mit den Befunden überein.

Elektroenzephalogramme von Englischen Settern zeigten bereits ab einem Alter von sechs Monaten Abnormalitäten: langsame "High voltage"-Wellen mit spitzen Ausschlägen zeigten sich, wurden disorientierter und näherten sich schließlich der isoelektrischen Linie. Typisch für das Elektroenzephalogramm im Endstadium war die niedrige Amplitude (Burcar et al., 1977; Armstrong et al., 1982).

Diese Englischen Setter gelten als ein Tiermodell für die menschliche juvenile Form der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (Koppang, 1970).

Andere Fälle von neuronaler Ceroid-Lipofuszinose an Hunden wurden beschrieben:

Australische Chihuahuas zeigten fortschreitende Blindheit, Wesensveränderungen, Gewichtsverlust, motorische Störungen, wie Tremor, Gleichgewichtsverlust und Inkoordination (Rac und Giesecke, 1975).

Eine viereinhalb Jahre alte Dackelhündin weist zunehmend Ataxien, Kopftremor, Nystagmus und Reflexverlust auf. Ophthalmologisch ergaben sich jedoch keine Veränderungen (Cummings und Lahunta, 1977). Bei einer weiteren Dackelhündin zeigten sich gelegentliche epileptische Anfälle, Wesensveränderung, Polyphagie und Polydypsie. Die Veränderungen schritten langsam voran (Vandeveldt et al., 1980). Da die Erkrankung hier erst so spät einsetzt, und bei dieser Form Lipofuszin in anderen Profilen beschrieben wird, wird sie als ein Modell für die adulte Form der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose angesehen.

Salukihunde (Appleby et al, 1982), ein jugoslawischer Schäferhund (Bichsel et al., 1982), ein Cocker Spaniel (Nimmo Wilkie et al., 1982) und ein Terriermischling (Hoover et al. 1984) wurden alle mit ähnlichen neurologischen Symptomen beschrieben.

Andere Tierarten, bei welchen die neuronale Ceroid-Lipofuszinose beschrieben wurde:

2.2.3. Rind

Ayrshire und Friesian Rinder fielen durch eine abnormale Pigmentierung der Haut auf. Sie wurden mit 18 Monaten blind und litten unter Krämpfen (Bradley et al., 1982).

2.2.4. Katze

Eine Siamkatze zeigte intermittierende Krämpfe, Muskelzittern, Photophobie und zunehmenden Sehverlust. Die Konvulsionen führten nach drei Wochen zu Koma und schließlich zum Tode des Tieres. Nur im Gehirn zeigten sich curvilineare Strukturen, welche jedoch nicht membrangebunden waren (Green und Little, 1974).

2.2.5. Schaf

Ein Stamm South Hampshire Schafe zeigt mit neun bis zwölf Monaten ebenfalls ein neurologisches Krankheitsbild: die Tiere sonderten sich von der Herde ab und hatten Schwierigkeiten beim Fressen. Kopfnicken, Knirschen mit den Kinnbacken, sowie Zuckungen der Augenlider, Ohren und Lippen traten auf. Der Pupillarreflex erfolgte verlangsamt, die Pupillen waren weit. Ophthalmoskopisch war eine leichte Atrophie der

retinalen Blutgefäße zu erkennen. Intrazelluläre fingerabdruckähnliche und curvilineare Strukturen, ähnlich dem Modell der Englischen Setter, wurden gefunden (Jolly et al., 1980).

2.2.6. Pferd

Es wurden Tiere beschrieben, welche frühestens im Alter von einem Jahr langsam zunehmende zerebellare Schäden zeigten: Nachschleifen der Hinterhand, zunehmende Inkoordination, Unvermögen zu gehen (Hartley et al., 1982; Legonidec et al., 1981).

3. Netzhautmorphologie beim Hund

3.1. Gesunde Hunde

Erste detaillierte Studien über die Morphologie der Hunderetina wurden von Schultze (1866) und Ramon y Cajal (1894) gemacht. Ausschließlich mit der Retina von verschiedenen Jagdhunderassen befaßte sich Zürn (1902). Laut Parry (1953a) gleicht der mikroskopische Aufbau der Hunderetina dem der anderen Säugetiere:

Die Photorezeptorschicht ist ungefähr 30 µm dick, wobei auf die Außen- und die Innensegmente die gleiche Länge entfällt. Da keine Macula existiert, ist die Verteilung der Zapfen über die Retina gleich, wobei das Verhältnis von Stäbchen zu Zapfen 15 : 1 beträgt (Schultze, 1866), bzw. 20 : 1 (Schmidt, 1968). Zürn (1902) beschrieb zapfenfreie Zonen bei Jagdhunden, Parry (1953a) konnte dies nicht bestätigen. Für Hunde ist es typisch, daß die Länge der Außensegmente in der gleichen Retinaregion variiert. Die Hunderetina ist besonders in der Fovea der menschlichen sehr ähnlich.

Die äußere Körnerschicht ist 70-80 µm dick und enthält 10-12 Schichten von Kernen. Im peripheren, nicht tapetalen Fundus ist sie auf 30-40 µm und 5-6 Kernschichten reduziert. Die Zapfenkerne, welche 15 µm lang und 10 µm breit sind, haben ein lockereres Chromatingerüst als die Stäbchen und bilden eine 1-2 Kerne dicke Schicht direkt anschließend an die äußere limitierende Membran. Die Stäbchenkerne sind kleiner und runder, und ihr Chromatingerüst ist dichter und gelappt.

Die äußere Faserschicht ist 30 µm dick und zeigt 3 Schichten.

Die innere Körnerschicht ist, ähnlich wie bei anderen überwiegenden Stäbchennetzhäuten, wenig entwickelt (Steindorf, 1947). Sie ist 35-40 µm dick und enthält 3-4 dichte, runde Kerne, jeder mit einem Durchmesser von 6-9 µm. Im peripheren Fundus ist sie auf 2-3 Kerne reduziert. Das Chromatingerüst ist sehr locker.

Die innere Faserschicht ist 60 µm dick.

Die Ganglienzellschicht enthält 3 Zelltypen (Ramon Y Cajal, 1894):

1. große Zellen mit einem Durchmesser von 30-35 μm und einem Kern von 10-12 μm Durchmesser
2. mittlere Zellen mit einem Durchmesser von 15-25 μm und einem Kern von 10-12 μm Durchmesser
3. kleine Zellen mit einem Durchmesser von 6-10 μm , welche ganz von dem Kern ausgefüllt werden.

Die großen und die mittleren Zellen liegen an der Papille dichter als in der Peripherie und werden einzeln in einem Abstand von ungefähr 20-200 μm gefunden. Die kleinen Zellen sind in der Peripherie häufiger mit einem Abstand von 50-100 μm . In dieser Schicht liegen auch die meisten retinalen Blutgefäße.

Die optische Nervenfaserschicht ist eine relativ homogene Schicht von 10-40 μm über die ganze Retina, eng um die Papille jedoch auf 100 μm ansteigend. Die Fasern sind weniger dick als bei anderen Tieren (z. B. Schaf) und nicht myelinisiert.

Die innere limitierende Membran ist sehr fein.

Die Zellen des Pigmentepithels sind 10 μm dick. Ihre Kerne mit dichtem Chromatin füllen die ganze Zelle. Die Pigmentation kann in 4 Zonen unterteilt werden:

1. In der tapetalen Zone liegen keine Pigmentzellen vor.
2. Am Übergang vom tapetalen zum nicht tapetalen Fundus liegt eine einzelne Lage von kleinen lanzenförmigen Granula entlang dem inneren Rand der Zellen vor.
3. In der nicht tapetalen Zone bilden lanzenförmige Pigmentgranula eine dichte Masse von radiär angeordneten Partikeln in inneren Drittel jeder Zelle, ungefähr 1-2 μm einnehmend. Der Rest der Zelle ist frei von Pigment.
4. In der Peripherie ist das Zellzytoplasma ähnlich wie in der Chorioidea mit runden braunen Pigmentgranula gefüllt.

Das reflektierende Material des Tapetum lucidum sind Zink-Cystein-Kristalle (Weitzel et al., 1955; Pirie, 1966), deren in Stäben gelegene Struktur nicht genau bekannt ist. Morphologisch gesehen ist es ein Tapetum cellulosum (Rodieck, 1973). Die länglichen rechteckigen Zellen, welche in acht Schichten parallel, aber im rechten

Winkel zur optischen Achse angeordnet sind, haben einen kleinen dichten Kern. Das Tapetum lucidum dünnt aus und erreicht die Peripherie nirgends. Die Kapillaren, welche die Choriocapillaris mit den chorioidalen Gefäßen verbinden, durchqueren das Tapetum in einem Winkel von 15-30° und bilden so die "Winslow-Sterne" (s.o.).

Die Chorioidea ist 150-300 µm dick, mit länglichen Zellen, welche dem Tapetum gleichen. Sie sind jedoch dicht mit dunklen braunen Pigmentgranula mit einem Durchmesser von 0,5 µm gefüllt.

Die Schichtdicke der gesamten Retina ist über den ganzen Fundus gleich, außer im peripheren Zehntel, wo sie um 200 µm reduziert ist. Insgesamt weist die Retina 10³ mal soviel Stäbchen und Zapfen auf wie Bipolarzellen, und diese sind 15-20 mal häufiger als die Ganglienzellen.

Die Veränderungen bei der Fixierung werden nach Parry (1953a) in vier Stadien eingeteilt: Im ersten Stadium bis zu fünf Minuten verlieren die Außensegmente ihre dichte Palisadenanordnung, so daß ein Freiraum alle 3-5 Photorezeptoren entsteht. Gleichzeitig wird die Aufreihung der Segmente offensichtlicher. In der inneren und äußeren Körnerschicht werden ungefähr 0,1 % der Kerne pyknotisch. Weitere Veränderungen treten nach sechs Stunden (zweites Stadium), bis zu 18 Stunden (drittes Stadium) und mit mehr als 18 Stunden (viertes Stadium) auf.

3.2. Hunde mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose

Die lichtmikroskopische Struktur der Retina erscheint bei Englischen Settern, deren Erkrankung ungefähr der menschlichen Ceroid-Lipofuszinose oder der Batten Erkrankung gleicht, normal (Koppang, 1982). Die Residualkörperchen der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose sind dem Lipofuszin ähnlich; sie zeigen Autofluoreszenz (Goebel, 1977).

Elektronenmikroskopisch wurde schon zwei Tage nach der Geburt in vielen Geweben Ceroid gefunden (Koppang, 1982). Die Ablagerungen beginnen im Uterus, akkumulieren schnell in den ersten zwei Monaten und nehmen dann im Laufe des Lebens linear zu. Die klinischen Erscheinungen folgen erst viel später (Koppang, 1974).

In zahlreichen Perikarya, besonders der Ganglienzellen, werden viele Einschlüsse gezählt. Im Elektronenmikroskop sind sie besonders in den Photorezeptoren nahe der externen limitierenden Membran, in den Zellen der Bipolarschicht und in den Ganglienzellen zu sehen.

Im gesamten Nervensystem finden sich Ablagerungen von feinkörnigen Speichermaterial. Die kleinsten Granula entsprechen offenbar den jüngsten Ablagerungen. Ihre Anfärbbarkeit wurde untersucht und bewies, daß es sich um gespeicherte Lipoide handelt, die in erster Linie aus Gangliosiden bestehen (Koppang, 1965, 1966). Die Ganglienzellen des Gehirns sind besonders betroffen. So ist auch in den Ganglienzellen der Retina, als einer Ausstülpung des Gehirns, ein ähnliches Bild zu beobachten. In einigen Fällen ist die innere und die äußere Körnerschicht etwas verschmälert. Eine Atrophie der äußeren Körnerschicht, sowie der Stäbchen und Zapfen liegt nicht vor.

Die Rezeptorzellen sind nur leicht betroffen, im Gegensatz zu Mensch und Rind, wo die Photorezeptorschicht stark reduziert ist und einen fortschreitendem Verlust der Außensegmente zeigt (Goebel et al., 1974). Die größte Ceroidmenge wird im retinalen Pigmentepithel und in den Ganglienzellen gefunden. Beide Strukturen enthalten große Mengen an Lipopigment in den zytoplasmatischen Einschußkörperchen im Gehirn und in den Ganglienzellen der Retina (Koppang, 1974). Bei beiden enthalten die Einschußkörperchen Membrane, welche in einem typischen curvilinearen oder fingerabdruckähnlichen Muster angeordnet sind. Sie werden als die Vorläufer des Ceroids angesehen (Koppang, 1982).

In der Umgebung des Zellkerns, in der Zellperipherie sind die unterschiedlich großen Lipidschollen zu finden. Sie liegen in der Nachbarschaft von Mitochondrien. Bei starker Vergrößerung sind in dem Speichermaterial lamelläre Strukturen sichtbar,

die teilweise eine wirbelartige Anordnung aufweisen. Sie sind in der Regel von einer Membran begrenzt. Neville et al. (1980) beschreiben jeweils verschiedene Arten an Einschlüssen in den Ganglienzellen, in den Bipolar- und Amakrinzellen und in der äußeren Körnerschicht.

Bei Englischen Settern ist eine inverse Verknüpfung von der Abnahme von Melanin und der zunehmenden Ablagerung von Ceroid festgestellt worden (Siakotos u. Armstrong, 1975).

Im Pigmentepithel und in der Retina liegt ultrastrukturell eine ubiquitäre Lipopigmentverteilung in fast jeder Zelle vor, hauptsächlich jedoch im Perikaryenbereich. In allen Zellschichten, in allen Zellen, incl. der Stäbchenaußensegmente, der Melanosomen des retinalen Pigmentepithels, oder in Verbindung mit den Makrophagen in der Chorioidea sind Lipopigmentkörperchen vom Ceroid-Typ zu finden (Goebel et al., 1979a; Neville et al., 1980). Nur in den Müller-Zellen sind sie in geringerem Ausmaß vorhanden. In einigen Ganglienzellen liegen zahlreiche Einschlüsse im Zytoplasma vor. Die Struktur der Einschlüsse weist kurvilineare, fingerabdruckähnliche, membranöse, lamelläre und kristalloide Formationen auf (Goebel et al., 1979a). Die Photorezeptoren zeigen eine unterschiedliche Verteilung der Einschlüsse: sind die inneren Segmente dicht übersät mit Einschlüssen, wobei die Zapfen stärker als die Stäbchen betroffen sind, so erweisen sich die äußeren Segmente der Photorezeptoren als nahezu frei von Einschlüssen (Goebel et al., 1979a). Die Residualkörperchen steigen in Zahl und Größe mit der Zeit und resultieren schließlich in einer zytoplasmatischen Reaktion, Reduktion der subzellulären Organellen, Pyknose und Nekrose (Koppang, 1974). Es findet also keine Zellvergrößerung, wie bei Tay-Sachs, Niemann Pick und anderen lysosomalen Erkrankungen statt.

Nicht von Membranen umgebene Einschlüsse ohne klare morphologische Charakteristik wurden frei im Zytoplasma gefunden. Sie werden als "Vorpigment" angesehen (Koppang, 1974). Frühere Arbeiten haben gezeigt, daß die Zellen der Retina von Mensch und Tier große Mengen Lipopigment speichern (Zeman et al., 1970; Koppang, 1973/74; Goebel et al 1974, 1977, 1979b; Jolly et al., 1980; Neville et al.,

1980). Mit viel Speichermaterial ist die Zelle geschwollen und zeigt kaum noch Phagosomen mehr. Ihre Fähigkeit zur Phagozytose ist also herabgesetzt.

Die Einschlüsse sind von Membranen umgeben und von verschiedener Größe. Sie bauen Kluster, welche die übrigen Zellorganellen verdrängen. Gelegentlich werden solche Einschlüsse auch in den glatten Muskelzellen und in den Endothelzellen der intraretinalen Gefäße gesehen (Goebel und Dahme, 1985).

Im Elektronenmikroskop herrschen bei der spätinfantilen und juvenilen Form die curvilinearen Profile vor, in der infantilen und adulten Form die granulären Profile (Goebel, 1977).

Beim Menschen degenerieren die Neuroepithelien in der Retina. Melanin wird aus dem Pigmentepithel in die inneren Schichten der Retina verlagert. Die Zytosomen sind pleomorph strukturiert. Als Grundmuster herrschen bei der spätinfantilen Form die curvilinearen Profile vor. Eine größere Vielfalt zeigt die juvenile Form (Zeman und Siakotos, 1973; Goebel et al., 1977).

Melanin-Pigment wird aus den Pigmentepithelien in die inneren Schichten der Retina verlagert (Goebel, 1977). In der Retina sind Lipopigmente und Melanin oft gemeinsam zu finden. Nur die Melanozyten und die Pigmentepithelien des Ziliarkörpers sind offenbar frei von den für die neuronale Ceroid-Lipofuszinose typischen Zytosomen. Die Degeneration der Photorezeptoren beginnt mit den äußeren Gliedern, dann folgen die inneren Glieder und schließlich die gesamte äußere nukleäre Schicht. Jetzt wird die Membrana limitans externa nicht mehr von Photorezeptoren und Müller-Zellen gebildet, sondern nur noch von den Müller-Zellen (Goebel, 1977).

Das Ceroid, welches in der caninen Ceroid-Lipofuszinose isoliert wird, unterscheidet sich vom klassischen Lipofuszin, obwohl ihre Formation verwandt zu sein scheint (Siakotos et al., 1972; Siakotos u. Armstrong, 1975). Eine Theorie besagt, daß die reduzierte Peroxidase menge, welche in der Retina und im retinalen Pigmentepithel dieser Tiere gefunden wurde (Armstrong et al., 1978; Siakotos et al., 1978), zu der erhöhten intrazellulären Peroxidase mengen führen kann, welche ihrerseits zu der

Peroxidation der vielfach ungesättigten Fettsäuren und zur Bildung von Ceroid führen kann (Armstrong et al., 1979). In den weißen Blutkörperchen wird von einer verringerten Peroxidase-Aktivität berichtet, welche zu einer vermehrten p-Phenylen-diamin-Bildung führt (Armstrong et al., 1979). Den Englischen Settern fehlt das Enzym in der Retina und im Pigmentepithel (Armstrong et al., 1978). Lipofuszin und das ihm sehr ähnliche pathologische Ceroid entstehen beide in einem Polymerisationsprozeß. Sie sind nicht abbaubar und akkumulieren in den Residualkörperchen (Zeman et al., 1970). Sie gehören in die gleiche Klasse der Lipopigmente (Zeman et al., 1970; Siakotos und Armstrong, 1975). Die lysosomalen Enzyme und die Peroxidase sind erhöht, die Katalase, die Glutathion Peroxidase und die Superoxid Dismutase sind normal. In den Melaningranula ist die Peroxidase Aktivität erniedrigt (Siakotos et al., 1978; Armstrong et al., 1978, 1980). Die gespeicherten Lipopigmente zeigen eine enge Beziehung zum Lipofuszin (Koppang, 1966).

Die canine Form zeigt ebenfalls Ablagerungen in den retinalen Zellen, aber sie geht trotzdem nicht mit einer Retinopathia pigmentosa einher. Ist die Retinitis pigmentosa beim Menschen vielleicht unabhängig von den Lipopigmentablagerungen? Die Retinopathie entwickelt wahrscheinlich unabhängig von der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose spezifische Akkumulation von Lipopigmenten. Das macht die neuronalen Ceroid-Lipofuszinose und ihre Tiermodelle zu einem Ziel für Untersuchungen in Bezug auf die Retinitis Pigmentosa.

Bei Malkusch (1985) wurden auch andere Organe als nur die Retina elektronenmikroskopisch untersucht: peripheres Nervensystem, Haut, Blut, Muskeln, Viscera und Knochenmark.

Bei einer weiteren Rasse mit neuronaler Ceroid-Lipofuscinose, den Dalmatinern, wurde die Retina elektronenmikroskopisch untersucht (Goebel u. Dahme, 1985). Sie gleicht der der Englischen Setter:

1. Verteilung von anders strukturierten Lipopigmenten in verschiedenen Zelltypen der Retina
2. Verschiedenes ultrastrukturelles Aussehen der Lipopigmente
3. Photorezeptoren und andere Retinazellen sind intakt und zeigen trotz Speicherung keine Atrophie der Zellen

Im retinalen Pigmentepithel finden sich große Mengen an lamellären Einschlüssen. Sie unterscheiden sich von phagozytiertem Material der Außensegmente und von den Lipopigmenten des normalen Alterungsprozesses (Goebel u. Dahme, 1986). Die Profile gleichen Stapeln von parallelen geraden Lamellen. Die curvilinearen oder geraden Einheiten sind von feinkörniger Matrix und einer dreischichtigen Membran umgeben, was zeigt, daß diese membranösen Körper auch von Lipopigmenten inkorporiert werden. Im retinalen Pigmentepithel ist eine deutliche Akkumulation von lamellären Fragmenten entweder frei im Zytoplasma oder in Melaningranula inkorporiert.

Das Vorhandensein von zirkulären Einschlüssen, sowohl als einzelne, membrangebundene Körper, als auch zusammen mit Melaningranula und - oder Lipopigmenten, zeigt, daß sie mit pathologischen Lysosomen verbunden sind. Sie stellen die auffälligste morphologische Veränderung dieser lysosomalen Erkrankung dar.

Die Veränderungen im retinalen Pigmentepithel werden bei den SwissHound (Bergsjö et al., 1981) und bei Labradors (Goebel et al., 1985), zwei Hunderassen mit primärer Netzhautdegeneration (s.o.), nicht gesehen. Aber deren Netzhaut degeneriert ebenfalls.

III MATERIAL UND METHODEN

1. Tiermaterial

Die Untersuchungen wurden an sechzehn Hunden durchgeführt: elf Englischen Settern mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose, zwei Dalmatinern mit Verdacht auf neuronale Ceroid-Lipofuszinose und drei gesunden Hunden (Beagle, Dalmatiner, Whippet) als Kontrolltiere.

Die Englischen Setter stammten aus der Zucht von Prof. Koppang aus Oslo. Ihm war es gelungen, die von Hagen (1953) beschriebenen Englischen Setter in Norwegen weiter zu verfolgen und weiter zu züchten. Die Dalmatiner stammten aus einem Zuchtprogramm von Prof. Dahme.

Die Altersverteilung der Tiere lag zwischen acht Monaten und zwei Jahren. Die Geschlechtsverteilung lag bei acht weiblichen und acht männlichen Tieren. Die Englischen Setter stammten aus sieben Würfen, die Dalmatiner aus einem Wurf, die sonstigen Kontrollhunde aus unterschiedlichen Würfen.

Alle Tiere wurden unter tierärztlicher Aufsicht in den Versuchstieranlagen verschiedener Institute von Fachkräften versorgt.

Die Untersuchungen fanden in Übereinstimmung mit dem Tierschutzgesetz (Bundesgesetzblatt Teil I, Nr. 42, Z 5702A, vom 22.8.86) statt und der Tierversuchsantrag vom 8.4.1987 wurde am 17.12.1987 für die Hunde mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose und der Zusatzantrag für gesunde Kontrolltiere vom 23.2.1988 am 6.4.1988 unter der Genehmigungsnummer 211-2531-29/87 von der Regierung von Oberbayern genehmigt.

2. Vorbereitung der Versuchstiere

Ungefähr zwölf Stunden vor Versuchsbeginn wurden die Tiere auf Nahrungs- und Wasserentzug gesetzt, um Erbrechen zu vermeiden.

Das Tier wurde vor Versuchsbeginn allgemein medizinisch untersucht (Gewicht je nach Krankheitsstadium zwischen 14 und 20 kg schwankend, Geruch, Verhalten, Puls, Temperatur, Atmung, Herz) und entsprechend ihres klinischen Erkrankungsstadiums in vier Klassen eingeteilt:

1. gesund: die Tiere zeigen keine Abweichungen von den Normwerten
2. heterozygot: die Tiere könnten entsprechend ihres Stammbaums erkranken. Es ergeben sich jedoch weder bei der klinischen Untersuchung Abweichungen von den Normwerten, noch werden in den ultrastrukturellen Untersuchungen Veränderungen gefunden.
3. erkrankt: die Tiere zeigen schon eine beginnende Desorientierung; das Fell riecht ranzig; die Bewegungen sind steif; das Gewicht ist reduziert.
4. schwer erkrankt: die Tiere sind apathisch und kachektisch. Das Krankheitsbild ist voll ausgebildet (s.o.). Exitus wäre in den nächsten Tagen zu erwarten.

Nach einer Prämedikation mit Atropin (Atropinsulfat^R von Braun 0,5 mg, B.Braun Melsungen AG, 0,5 mg/Tier) wurde 5 Minuten später die Injektionsnarkose i.m. am Nacken mit Ketaminhydrochlorid (Ketavet^R 100 mg/ml, Parke-Davis, 0,15 ml/kg KG) und Xylazinhydrochlorid (Rompun^R 2% Bayer, 1 ml/kg KG) in der Mischspritze eingeleitet. Die Tiere fallen nach ungefähr fünf Minuten in einen schlafähnlichen Zustand.

Atropin wird zur Prämedikation verwendet, um der inotropen Wirkung der Barbiturate entgegenzuwirken. Als positiver Nebeneffekt dilatiert auch die Pupille als Folge der Erschlaffung des M.sphincter pupillae. Auch die Akkomodationsfähigkeit ist durch eine Tonussenkung des M. ciliaris herabgesetzt.

Ketamin- und Xylazinhydrochlorid erlauben bei guter Muskelrelaxie und Analgesie, unterstützt durch eine lokale Applikation von Lidocainhydrochlorid (Xylocain^R 2% Gel und Spray, Astra Chemicals GmbH), eine orotracheale Intubation (Vygon-Hyperball orotube 7,0 x 325 Tubus, mit physiologischer NaCl-Lösung geblockt).

Während des weiteren Verlaufs des Experiments wird der Hund mit Natrium-Pentobarbital (Nembutal^R, Ceva, 25 mg/kg KG) narkotisiert. Es wird 1:4 verdünnt und mittels einer Infusionspumpe (Perfusor V, B. Braun) kontinuierlich mittels einer Braunüle (Vygon Intraflon 2, G20, 1,0 x 38 mm) mit Dreiwegekanal (Vygon Intraflon No 874 34 000) in die Vena cephalica anterior oder posterior zugeführt. Obwohl die Barbituratnarkose bei Hunden nicht die risikoloseste Narkoseart ist, ist sie hier jedoch das Mittel der Wahl, da sie die beste Alternative schien, eine stärkere b-Wellen Beeinträchtigung zu vermeiden (s.u.). Sie wirkt zentral dämpfend, wenn auch der Wirkungsmechanismus nicht genau geklärt ist. Eine Inhibition der synaptischen Impulsübertragung im zentralen Nervensystem wird diskutiert (Forth, Hentschler und Rummel, 1977).

Im Rahmen einer speziellen Augenuntersuchung wird mit einem Ophthalmoskop (NicaTron S von Heine) und einer 16 Dioptrien Linse (Heine) auf Veränderungen der optischen Medien, vor allen Dingen auf Trübungen der Linse, auf Farbveränderungen der Pupille und des Tapetum lucidum oder nigrum, sowie auf Gefäßveränderungen geachtet.

Der Hund liegt in Ventrallage auf einem Tisch in einer mit Zellstoff ausgelegten Holzwanne. Sein Kopf wird in einem Halter (Eigenbau der Werkstatt des Kerckhoff-Instituts Bad Nauheim) fixiert, um während des ganzen Experiments eine Positionsveränderung des Auges im Strahlengang zu verhindern und um möglichst immer die gleiche Stellung in den unterschiedlichen Experimenten zu gewährleisten.

Die Einleitung der Paralyse mit Alcuroniumchlorid (Alloferin^R 10 = 10 mg/10 ml, Hoffmann-La Roche AG.) verhindert den auch in tiefster Narkose auftretenden, die elektoretinographischen Ableitungen sehr störenden Nystagmus; es wird kontinuierlich

in einer 50%igen physiologischen Kochsalzlösung in einer Verdünnung von 1:4 über eine weitere Infusionspumpe (Perfusor V, B.Braun Melsungen) , und einen Dreivehgeahn zugeführt. Als Initildosis wurden 10 ml/min/Tier, als Erhaltungsdosis 3 - 12 ml/h/Tier gewählt. Alcuronium gehört zu den nicht depolarisierenden Muskel-relaxantien, indem es kompetitiv am postsynaptischen und auch geringfügig am präsynaptischen Acetylcholin-Rezeptoren die pro Reiz freigesetzte Acetylcholinmenge hemmt. Am empfindlichsten reagieren die von den Hirnnerven innervierten Muskelgruppen, besonders die äußeren Augenmuskeln. Die größte Resistenz besitzt das Zwerchfell. Während einer einminütigen Anflutphase wurde zu Beginn der Atemdepression mit Hilfe einer Pumpe (Eigenbau der Mechanikwerkstatt des Kerckhoff-Instituts Bad Nauheim, Volumen von 150 - 500 ml/Hub variabel, 2 Stufen 10x/min oder 19x/min) beatmet (ungefähres Beatmungsvolumen 1500 ml/min). Obwohl der $p\text{CO}_2$ und $p\text{O}_2$ keinen Einfluß auf die Amplitudenhöhe und die Latenz besitzen (Kommonen, 1988) wurden während des Experiments am Ende des Tubus mit einem Atemluftanalysator (Engström Eliza Duo CO_2 - und O_2 -Analysator) die Parameter der Atemluft, sowie die Atemfrequenz bestimmt. Ein Bereich des $p\text{CO}_2$ von 4-7 % Partialdruck wurde akzeptiert, ehe das Gerät ein akustisches Warnsignal einschaltet.

Damit der Hund während des Experiments nicht auskühlt, wurde er zeitweise mit einer Rotlampe bestrahlt und im folgenden mit Zellstoff und einer Aluminiumfolie zugedeckt.

Der Mindestabstand zwischen zwei Versuchen an dem gleichen Hund lag bei zehn Wochen.

Ein Versuchsprotokoll wurde angefertigt.

3. Fluoreszenzangiographie

An zwei an neuronalen Ceroid-Lipofuszinose erkrankten Englischen Settern wurde eine Fluoreszenzangiographie vorgenommen. Nach Eintritt der Narkose wurde in die Vena cephalica anterior 3 ml Fluoreszein-Dinatriumsalz (Fluoreszein-Natrium 10 %, Braun) injiziert (Walde, 1985).

4. Elektoretinogramm

Das linke Auge wurde nach Einbringen von etwas Augensalbe (Posiformin^R 2% c. Vit A, Ursapharm) mit einem Leukoplaststreifen verschlossen.

Die rechte Pupille wurde mit Atropin (Atropin-Pos^R 1% Augentropfen, Ursapharm) und Phenylnephrin-Hydrochlorid (Neosynephrin^R 5% Augentropfen, Ursapharm) weitgestellt, bis eine Mydriasis von ungefähr sieben Millimeter und eine Zykloplegie bestand. Obwohl die Fixation des Augapfels bei Anwendung neuromuskulärer Blocker nicht unbedingt nötig wäre, wurde der Augapfel zur Sicherheit doch mit einem Faden (8-0 Dermalon 0,4 metric, schwarzes einfilamentiges Nylon) an der Episklera fixiert, um eine ventronasale Bulbusrotation und Nystagmus zu verhindern.

Auf eine Henkes-Elektrode mit einem Diffusor (Eigenbau der Feinmechanikwerkstatt des MPI in Bad Nauheim) wurde ein Tropfen Methylcellulose (Methocel^R, Dispersa Baeschlin) geträufelt, um das Haften und den elektrischen Kontakt mit der Cornea zu verbessern. Die Elektrode wurde zwischen den Lidern auf der Cornea durch Unterdruck angesaugt.

Einmalkanülen (Sterikan L 14 0,65 x 32 mm 23G x 1 1/4, B.Braun Melsungen AG) werden als Referenzelektrode direkt am Übergang von Os zygomaticum zum Os

maxillare (zwei cm hinter dem temporalen Augenwinkel), als Erdungselektrode an der Stirne auf dem Os frontale s.c. inzisiert.

Der Hund wurde so positioniert, daß der runde Diffusor senkrecht im Strahlengang stand und voll ausgeleuchtet wurde, jedoch auch kein Licht vorbeiließ. Dies ist in ungefähr sieben Zentimeter Entfernung hinter dem letzten Brennpunkt der Lichtreizapparatur (s.u.) der Fall.

4.1. Reizbedingungen

4.1.1. Versuchsaufbau

Als Lichtquelle dient eine Xenon-Hochdrucklampe (Osram, XBO 750, 900 Watt, Osram). Sie ist luftgekühlt und ihre Stromversorgung ist spannungsstabilisiert (Jovy Gleichrichter, Typ Xega 50R). Sie versorgt zwei parallele Strahlengänge (I und II in Abb. 2), welche mit Hilfe eines Strahlenwürfels, sowie von Umlenkspiegeln übereinander projiziert werden.

Im Teststrahlengang (=I) war ein Filterrad mit 15 schmalbandigen (8-16 nm) Interferenzfiltern (Schott) zwischen 402 und 704 nm im Abstand von 14 bis 36 nm zwischengeschaltet. Diesen nachgeschaltet befand sich ein Satz Neutralfilter (Typ NG Schott, $3 \times 2 \log E$, $1 \times 1 \log E$, $1 \times 0,5 \log E$, $1 \times 0,25 \log E$ Absorption), welcher eine logarithmische Intensitätsabschwächung in $0,25 \log E$ Schritten bis zu maximal $7,75 \log E$ ermöglichte.

Im Strahlengang II, dem Adaptationsstrahlengang, befand sich ein Satz Kantenfilter sowie ebenfalls ein Satz Neutralfilter. Die Kantenfilter (OG 515 und OG 550 gelb, BG 28 blau, AI 420/620 purpur) lieferten farbige Adaptationsbeleuchtungen. Oberhalb bzw. unterhalb ihrer steilen Absorptionskante ließen sie kein Licht mehr durch. Eine selektive chromatische Adaptation war so möglich.

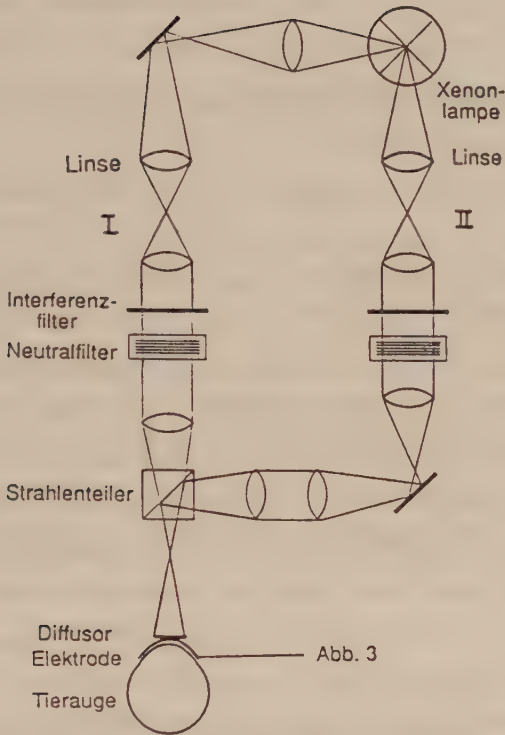


Abb. 2 Schematische Darstellung der optischen Reizapparatur. Eine Xenon-Bogenlampe versorgt zwei Strahlengänge, welche über einen Strahlenteiler in dem Auge des Tieres abgebildet werden. Die Strahlengänge konnten durch Interferenz- und Kantenfilter variiert werden.

Die Reizstärke ließ sich durch die Neutralfilter, die Wellenlänge über die Interferenzfilter bzw. Kantenfilter steuern. Das zeitliche Verhalten war durch einen zwischengeschalteten elektronisch angesteuerten Verschuß (Compur Electronic Shutter) geregelt, dessen Öffnungs- und Verschußzeiten variiert werden konnten. Die Reizdauer und das Interstimulusinterval waren so zu regulieren.

4.1.2. Optische Fehler und Eichung

Die Verwendung realer Linsen zum Aufbau eines optischen Reizsystems bringt Abbildungs- und Farbfehler mit sich.

Farbfehler treten auf durch Dispersion, d.h. durch die unterschiedliche Brechzahl der verschiedenen Wellenlängen (blaues Licht wird stärker gebrochen als rotes). Bei Farbblänsfehlern liegen die Bilder der unterschiedlichen Wellenlängen auf einer anderen Stelle der optischen Achse (= chromatische Aberration). Bei Farbvergrößerungsfehlern entstehen für verschiedene Wellenlängen Bilder unterschiedlicher Größe (= chromatische Brennweitendifferenz). Diese Farbfehler wurden durch die Verwendung achromatischer Linsen möglichst gering gehalten.

Da die Abbildungseigenschaften einer sphärischen Linse nur für dünne Linsen oder in unmittelbarer Umgebung der optischen Achse hinreichend genau sind, entstehen bei Verwendung realer Linsen sowohl eine Unschärfe im Bild (= sphärische Aberration), als auch eine Maßstabsverzerrung (= Verzeichnungsfehler), welche bewirkt, daß sich ein ebenes Objekt und sein Bild nicht ähnlich sehen.

Die völlige Beseitigung aller geometrischen Abbildungsfehler ist in einem optischen System jedoch nicht möglich, da sich häufig die Korrekturanforderungen der Einzelfehler widersprechen. Da nur diffuses Licht generiert werden mußte, ohne Abbildung von Objekten, spielen diese Fehler eine untergeordnete Rolle.

Kürzere Wellenlängen werden von den Neutralfiltern stärker absorbiert als die im längerwelligen Spektralbereich. Auch die Kennlinie der Xenon-Hochdrucklampe ist nicht energiegleich für alle Wellenlängen. Um diese Unterschiede zu eliminieren, wurde für jede benutzte Kombination von Interferenzfiltern und Neutralfiltern, bzw. Kanten- und Neutralfiltern die Bestrahlungsstärke des Teststrahlenganges (radiometrisch) bzw. die Leuchtdichte des Adaptationsstrahlenganges (photometrisch) mit Hilfe von zwei Siliziumphotodioden (Pin 1223 und Pin AP-10; United Detector Electronics Inc., UTD) im Strahlengang am Platz der Diffusors bestimmt. Mit der Pin

1223 Photodiode war die radiometrische Messung der Bestrahlungsstärke bei den verschiedenen Testfilterkombinationen möglich. Da die Dioden wellenlängenabhängig arbeiten, mußte dies mit einbezogen werden. Die Pin AP-10 Diode mit einer spektralen Empfindlichkeit entsprechend der Tageslichthellempfindlichkeitskurve (VI-Kurve CIE 1970) erlaubt es die Leuchtdichte des Adaptationsstrahlenganges zu bestimmen. Für die Interferenzfilter wurden die Kalibrierungsdaten auf den Filter mit der größten Energietransmission relativ bezogen.

Die Bestrahlungsstärke des Teststrahlenganges ist auf Quantenbasis berechnet. Für die Größe des bei Belichtung in den Photorezeptoren entstehenden Photostroms ist die Zahl der absorbierten Quanten, nicht deren Energie maßgebend.

Es wird jedoch von der Photodiode zunächst deren Energie (V_0) gemessen, da sie in Ampere Strom pro Watt Lichtleistung geeicht ist. Zur Umrechnung von energiebezogener Bestrahlungsstärke auf quantenbezogene gelten folgende Beziehungen:

Die Energie eines Lichtquants der Wellenlänge λ beträgt

$$E = \frac{h * c}{\lambda}$$

mit $h = 6,63 * 10^{-34}$ Js (Plancksches Wirkungsquantum)

$c = 2,99 * 10^8$ ms⁻¹ (Vakuumlichtgeschwindigkeit)

Die gesamte Bestrahlungsstärke E_g (= Energie pro Zeit- und Flächeneinheit) eines Quantenstroms N_Q (= Quantenzahl pro Zeit- und Flächeneinheit) der Wellenlänge λ beträgt daher

$$E_g = E(\lambda) * N_Q \frac{W}{cm^2}$$

Die Bestrahlungsstärke E_g erzeugt an der Photodiode einen (wellenlängen) abhängigen Photostrom I der Stromstärke

$$I = R_p(\lambda) * E_g$$

$R_p(\lambda)$ ist als Responsivity-Funktion für verschiedene Werte von λ aus der Eich-tabelle zu entnehmen und beträgt für $\lambda = 554 \text{ nm}$

$$R_p(554 \text{ nm}) = 0,32 \text{ cm}^2 * \text{V}^{-1}$$

Mit dem inneren Widerstand

$$R = 10^5 \text{ VA}^{-1}$$

des nachgeschalteten Verstärkers errechnet sich die Spannung U am Photodiodenverstärkerausgang nach dem Ohmschen Gesetz

$$U = R_F * I$$

Setzt man die vorhergehenden Gleichungen ineinander ein, so folgt:

$$U = R_F * I$$

$$= R_F * R_p(\lambda) * E_g$$

$$= R_F * R_p(\lambda) * E_g * N_Q$$

$$= R_F * R_p(\lambda) * \frac{h * c}{\lambda} * N_Q$$

$$N_Q = \frac{\lambda}{h * c * R_F * R_p(\lambda)} * U$$

Bei Messungen von N_Q in $\mu\text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$, λ in nm, $R_p(\lambda)$ in $\text{cm}^2 \cdot \text{V}^{-1}$ und U in V ergibt sich

$$N_Q \mu\text{m}^{-2}\text{s}^{-1} = k_F \cdot \frac{\text{nm}}{R_p(\lambda) \text{ cm}^2 \cdot \text{V}^{-1}} \cdot U (\text{V})$$

mit dem Umrechnungsfaktor

$$\begin{aligned} k_F &= \frac{1}{h \cdot c \cdot R_F} \cdot \frac{\text{nm} \cdot \text{V}}{\text{cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}} \\ &= \frac{10^9 \text{ m}}{6,63 \cdot 10^{-34} \text{ Js} \cdot 2,99 \cdot 10^8 \text{ ms}^{-1} \cdot 10^5 \text{ VA}^{-1} \cdot 10^{-4} \text{ m}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot 10^{12} \text{ m}^{-2} \text{ s}^{-1}} \\ &= 504 \quad (1 \text{ J} = 1 \text{ VAs}) \end{aligned}$$

Als Maß für die Leuchtdichte des Adaptationsstrahlenganges wurde lumen/m² gewählt. Bei Belichtung mit Licht der Wellenlänge 550 nm wird bei 1 fc an der Photodiode die Stromstärke I $3,73 \cdot 10^{-7}$ A gemessen (Eichwert UTD). Die Beziehung zu der am Photodiodenverstärkerausgang gemessenen Spannung U stellt das Ohmsche Gesetz her:

$$U = I \cdot R_F \quad R_F = 10^5$$

Bei 1 fc und $\lambda = 550$ nm ist :

$$\begin{aligned} U(\text{fc}) &= 3,73 \cdot 10^{-7} \cdot 10^5 (\text{V}) \\ &= 3,73 \cdot 10^{-2} \end{aligned}$$

$$\text{footcandle} = \frac{U(\text{fc})}{3,73 \cdot 10^{-2}}$$

(J.Physiol. 182,
1966; Hinweise für Autoren)

$$\text{lumen/m}^2 = \text{footcandle} \cdot 10,76$$

4.2. Ableitbedingungen

Abbildung 3 zeigt schematisch die elektronische Verarbeitung und Speicherung der aus der Netzhaut abgeleiteten Summenpotentiale, sowie der von der optischen Reizapparat gelieferten Steuersignale.

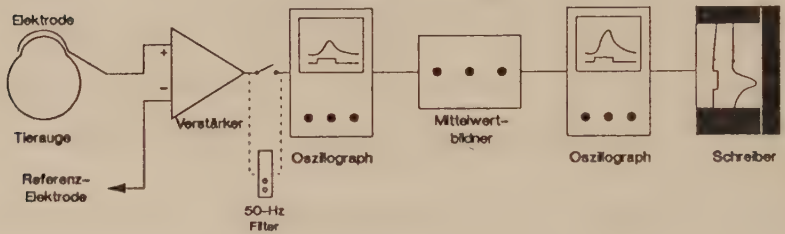


Abb. 3 Schematische Abbildung der optischen Reizsituation, sowie der elektronischen Verarbeitung und Speicherung, der aus dem Auge abgeleiteten Potentiale.

Die Einzelantwort wurde über einen Impedanzwandler mit 15-facher Verstärkung (Medelec PA 63 Nachbau) und einen Vorverstärker (Princeton Applied Research, Model 113 Pre-Amp; Bandpass von 0,3-300 Hz; 100-fach verstärkt) in ein Speicher-oszilloskop (Tektronix) zur Sichtkontrolle der Einzelantworten geleitet. Waren die 50 HZ Artefacte zu groß, so wurde ein 50 Hertz-Filter zwischengeschaltet. Die Einzel-signale wurden in einem Mittelwertbildner (Nicolet Instrument Corporation Model 1072) aufsummiert und auf einem zweiten Oszilloskop (Tektronix) sichtbar gemacht. Der weitere Signalweg führt zu einem Schreiber (Gould Recorder 2200S), auf welchem die Ergebnisse ausgedruckt wurden.

4.3. Versuchsablauf

Nach dem Erden des Tieres und der Instrumente, und einigen Kontrollmessungen, um sicherzustellen, daß keine sonstigen elektrischen Potentiale die Messungen beeinflussen, wurde der Hund 35 Minuten dunkeladaptiert.

Bei geschlossenem Strahlengang II wurde mit 501 nm, der Wellenlänge mit welcher die höchste Amplitude erwartet wird in Strahlengang I gereizt. Mit 7,75 logarithmischen Einheiten ($\log E$) Abschwächung wurde begonnen und mit bis zu 128-facher Aufsummierung bis zur maximalen Leistungsgrenze der Lampe in 0,25 $\log E$ Schritten gemessen. Um ein Spektrum zu erhalten, wurden die anderen Wellenlängen (von 402 bis 704 nm in ungefähr 25 nm Abstand) in gleicher Weise als Intensitäts-Antwort-Funktionen (V-log I Funktionen) ausgemessen.

Messungen in dunkeladaptiertem Zustand wurden mit einer Reizdauer von 500 ms und einem Interstimulusinterval von 1300 ms durchgeführt. Die Verstärkung war 100-fach.

Nach einer weiteren Dunkeladaptation von einer halben Stunde wurden die Hunde mit dem Adaptationsstrahlengang II mit unterschiedlichen Kantenfiltern 15 min helladaptiert. Es wurde mit OG 515 oder OG 550 für die chromatische Isolation des Blauzapfens, mit BG 28 für die Isolation des Rotzapfens und mit AL 420/620 für die Isolation des Grünzapfens adaptiert. Die Intensität dieses Strahlenganges wurde nur wenig (bis zu einer logarithmischen Einheit) variiert. Bei den unterschiedlichen Testwellenlängen (s.o.) wurden mit großer logarithmischer Abschwächung begonnen und jeweils die Antwortschwelle für eine bestimmte positive oder negative Komponente bestimmt. Bei Untersuchungen im helladaptierten Zustand betrug die Reizdauer 300 ms und das Interstimulusinterval 1100 ms.

Im Anschluß an dieses allgemeine Versuchsprogramm wurden wahlweise spezielle Eigenschaften im Verhalten des Hunde Elektoretinogramms überprüft.

1. Vergleich summierte - unsummierte Antwort

2. Bei gleichbleibendem Interstimulusinterval wurde die Reizdauer verkürzt von 500 ms auf 50 ms bis auf 5 ms.
3. Die Ableitung der c-Welle während 13 Sekunden Aufzeichnungszeit und entsprechend erhöhtem Interstimulusinterval und erniedrigtem "Low-frequency"-Filterwert.
4. Bei verschiedenen Intensitäten des Adaptationsstrahlenganges wurden die unterschiedlichen Schwellen bestimmt.

In insgesamt 25 Experimenten konnten von 15 Hunden Elektroretinogramme abgeleitet werden.

4.4 Auswertverfahren

Die auf Millimeterpapier ausgeschriebenen Originalantwortkurven werden auf einen halben Millimeter genau ausgemessen. Da durch die zeitliche Auflösung ein Millimeter 20 Millisekunden entspricht, läßt sich das zeitliche Verhalten nur auf zehn Millisekunden genau bestimmen.

Die Amplitude wird in Millimetern gemessen: das STR (= scotopic threshold response, s.u.) als negatives Potential unterhalb der Nullinie; die a-Welle als ebenfalls negatives Potential unterhalb der Nullinie; die b-Welle als positives Potential von der Spitze der a-Welle bis zum Maximum des ersten positiven Potentials; der off-Effekt als positives oder negatives Potential, wobei als Ausgangspunkt die Höhe des Potentials am Reizende dient; die negative b-Wellen Nachschwankung von der Spitze der b-Welle bis zum nachfolgenden tiefsten Punkt; die c-Welle als langsamstes positives Potential von der Nullinie bis zum ersten Maximum nach dem off-Effekt.

Die Amplitude in Millimetern muß nun entsprechend der Aufsummierung (n) und der verwendeten Eingangsempfindlichkeit am Verstärker in μV umgerechnet werden.

Die zu diesen Ableitungen gehörenden Reizstärken müssen in Bezug auf die Filter und auf die schwankende Maximalleistung der Xenon-Lampe korrigiert werden (s.o.). Die logarithmischen Filter von 0.25, 0.5, 1.0, 2.0 Einheiten entsprechen z.T. nicht ihrem Nennwert und ihre Absorption ist wellenlängenabhängig. In einem einmaligen Messvorgang wurde die Absorption aller Filter bei jeder Wellenlängen im Teststrahlengang gemessen und für jede Filter-Wellenlängen-Kombination eine Korrekturtabelle erstellt. Um die unterschiedlichen Experimente vergleichen zu können, werden die "relativen" Filterabschwächungen in "absolute" Bestrahlungsstärke ($\text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$) umgerechnet.

Die erhaltenen Datenpaare (Amplitude in μV je korrigierte Reizstärke in $\text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$) werden in einen Personal Computer eingegeben und mittels eines Grafikprogrammes ("Plotit") verarbeitet und ausgewertet.

5. Morphologie

5.1. Material

Die Augen der elf gestorbenen Englischen Setter und die Augen der beiden gestorbenen Dalmatiner stehen zur Verfügung. Das Todesalter liegt zwischen 270 (Dalmatiner) und 710 (Englische Setter) Tagen.

5.2. Methoden

Damit die Lysis noch nicht so weit fortgeschritten war, wurden die Augen möglichst schnell, bis längstens fünf Minuten nach dem Tod der Tiere enukleiert. Es wurde jeweils zuerst das rechte Auge gewählt, da an diesem die Messungen vorge-

nommen worden waren, und auch diese für die Elektronenmikroskopie ausgewählt wurden.

Die Augen wurden entlang der Cornea eröffnet und die Linse und ein Teil des Glaskörpers entfernt. Daraufhin wurden die Augen in 4%igem Glutaraldehyd fixiert.

Das Auge wurde in vier Quadranten geteilt: temporal oben, temporal unten, nasal oben, nasal unten. Diese vier Quadranten wurden jeweils in drei Abschnitte geteilt: peripher, intermediär und zentral.

Aus diesen zwölf Einheiten wurden zuerst in einem zweimaligen je 15 Minuten dauernden Waschvorgang das Glutaraldehyd in 0,1 m Phosphatpuffer ausgewaschen. Daraufhin wurden die Blöcke zweieinhalb bis drei Stunden in 2%iger Osmiumsäure postfixiert. Nach einem weiteren zweimaligen Waschvorgang von je 15 Minuten in 0,1 m Phosphatpuffer, wurden die Blöcke dehydriert.

In Alkohol aufsteigender Konzentration (30%, 50%, 70%, 98%, 3 x absolut) wurde je 15 - 30 Minuten dehydriert, um dann in Epon zu fixieren. Eine Stunde wurde je in reinem Propylenoxid, Propylenoxid : Epon = 1 : 1, Propylenoxid : Epon = 1 : 3 fixiert, über Nacht in reinem Epon gelagert, um dann endgültig über zwei Tage bei 58°C in reines Epon eingebettet zu werden.

Die Blöcke wurden zugetrimmt und es wurden etwa 1 µm dicke Semidünnschnitte mit einem Ultratom (Reichert Jung) angefertigt. Diese wurden mit einer Färbelösung nach Richardson (0,5 g AzurII und 0,25 g Methylenblau und 0,25 g Natriumtetraborat auf 100 ml aqua bidest) angefärbt. Nun konnten geeignete Retinaabschnitte ausgewählt werden. Von diesen Gebieten wurden nun im weiteren drei nm dicke Ultradünnschnitte mittels eines Diamantmessers am Ultratom hergestellt. Diese wurden mit Uranylacetat und Bleicitrat kontrastiert und in einem Elektronenmikroskop (Philips HG 301) untersucht.

IV ERGEBNISSE UND DISKUSSION

1. Elektretinographie bei gesunden Hunden

1.1 Untersuchungen im dunkeladaptierten Zustand

1.1.1. Skotopische Schwellenantwort (STR)

Abb. 4 zeigt einen Vergleich von Originalantworten von einem 30 Minuten dunkeladaptierten Hund auf Lichtreize mit einer Wellenlänge von 501 nm. Mit zunehmender Lichtreizstärke von $10^{-1,51}$ bis $10^{6,22}$ (als Logarithmus der Bestrahlungsstärke in Quanten $\cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$) sind in der rechten Spalte die Einzelantworten, in der linken Spalte die 64 mal aufsummierten Antworten abgebildet. Die Reizdauer beträgt 500 ms, das Interstimulusintervall 1300 ms. Die entsprechenden Kalibrationsmarken stehen rechts neben den Kurven. Aus Platzgründen in der Vertikalen muß am Verstärker bei den aufsummierten Antworten öfter die Eingangsempfindlichkeit verstellt werden. Zum Vergleichen ist aus Gründen der Anschaulichkeit die rechte Spalte übersichtlicher, denn hier konnte die Kalibration gleich bleiben.

In der ersten Zeile sind außer Rauschsignalen keine Antworten sichtbar. In der linken Spalte wird in der zweiten Zeile ein negatives Potential sichtbar, welches sich über die ganze Reizdauer erstreckt. Kurz nach Reizende kehrt es wieder zur Nulllinie zurück. Über die nächsten drei Zeilen vertieft sich das Potential und erreicht schon vor Reizende wieder die Nulllinie. Der dazugehörige off-Effekt wächst proportional an und erhebt sich über das Nullpotential. Von einer Bestrahlungsstärke von $10^{0,79}$ bis $10^{1,79}$ Quanten $\cdot \text{sec}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ kann man beobachten, wie ein positives Potential vom Reizende her langsam nach links in die Negativität hineinwächst und diese verdrängt. Parallel dazu verkleinert sich der positive off-Effekt und wird in der Folge von einem negativen off-Effekt abgelöst. Erst bei einer Bestrahlungsstärke von ungefähr 100

Quanten $\cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ ist die allgemein bekannte b-Welle zu erkennen. Jetzt erst erscheint auch in der linken Spalte ein kleines positives Potential. Ohne Aufsummierung wäre die bisher beschriebene Negativität nicht zu erkennen gewesen. In den folgenden drei Zeilen (zwei logarithmische Einheiten Reizstärke) sieht man die b-Welle sich stark vergrößern und nachfolgend über zwei logarithmische Einheiten wieder abfallen. Unter hellsten Reizbedingungen vergrößern sich die a-Welle und der negative off-Effekt. Die vertikale gestrichelte Linie folgt den Gipfelpunkten des STR.

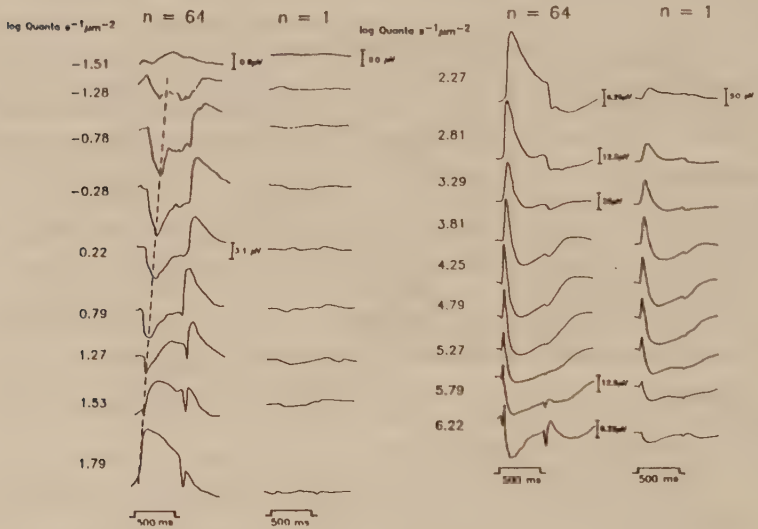


Abb. 4 Originalantworten eines Ganzfeld-Elektroretinograms eines gesunden dunkeladaptierten (30 Minuten) Hundes auf unterschiedlichen Reizstärken (in Quanten $\cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$). In der linken Spalte sind die 64 mal aufsummierten Antworten, in der rechten Spalte die Originalantworten abgebildet. Die gestrichelte Linie folgt den Gipfelpunkten des STR. (Wellenlänge 501 nm; Reizdauer 500 ms; ISI 1300 ms; $n = 64$)

Setzt man die ausgemessenen und korrigierten (Ausmessung siehe Kapitel II Auswerteverfahren) Datenpaare (Maximalamplitude je Reizstärke) der Originalantworten in eine Reizstärke-Antwortfunktion ein (die Reizstärke wird in Quanten $\cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ in logarithmischer Skalierung angegeben und nachfolgend als V-log I Funktion

bezeichnet), so folgt daraus Abb. 5. Die Intensität in logarithmischen Quanten $\text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ wird gegen die Amplitude des STR (gefüllte Kreise) und der b-Welle (offene Kreise) in μV aufgetragen. Zunächst sieht man das STR über zwei logarithmische Einheiten zunehmend negativer werden und wieder abfallen. Man bemerke, daß die Nulllinie der Ordinate nicht mit deren Skalenende zusammenfällt, sondern daß das STR negativ aufgetragen ist. Die b-Welle steigt nachfolgend kontinuierlich über zwei logarithmische Einheiten steil an und über zwei weitere logarithmische Einheiten wieder ab. Man sieht hier deutlich, in welcher Relation das STR zu der b-Welle liegt, bzw. wie weit die Schwelle zu kleineren Leuchtdichten hin verschoben ist.

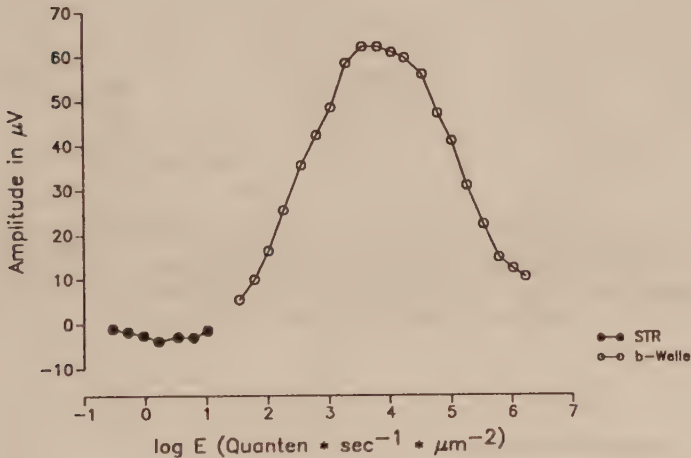


Abb. 5 In der Reizstärke-Antwort-Funktion ist die Reizintensität in Quanten $\text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ (logarithmische Skalierung) gegen die STR- (gefüllte Kreise) bzw. b-Wellen-Amplitude (offene Kreise) aufgetragen. DA 30 min; Wellenlänge 501 nm; Reizdauer 500 ms; ISI 1300 ms; n 64.

Vergrößert man den Darstellungsmaßstab des STR aus Abb. 5, so ergibt sich Abb. 6. Hier wird ebenfalls die Reizstärke in Quanten $\text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ (in logarithmischer Darstellung) gegen die negative Amplitude aufgetragen. Zusätzlich ist die Standardabweichung von sieben Experimenten als vertikale Balken je Messpunkt

eingetragen, wobei die negativen Maxima bei ihrem Mittelwert normiert wurden. Die durchschnittliche Maximalamplitude eines STR beträgt ungefähr $12 \mu\text{V}$. Es erstreckt sich über ungefähr vier logarithmische Einheiten.

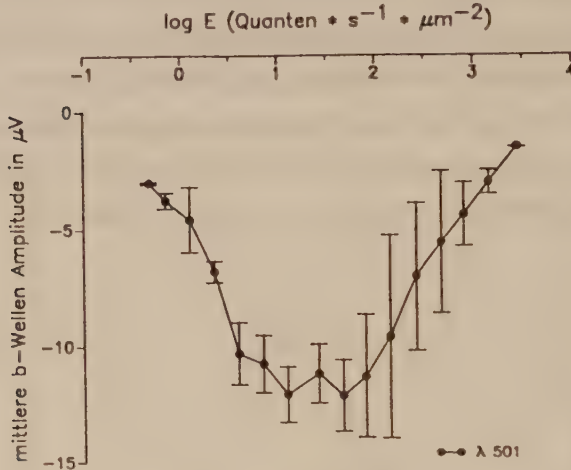


Abb. 6 In der aus sieben Experimenten gemittelten V-log I Funktion ist die Reizstärke in einer logarithmischen Skalierung in $\text{Quanta} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ gegen die negative STR-Amplitude (gefüllte Kreise) aufgetragen. Die vertikalen Striche zeigen die ± 1 Standardabweichung je Messpunkt für die sieben Experimente. DA 30 min; Wellenlänge 501 nm; Reizdauer 500 ms; ISI 1300 ms.

1.1.2. Einfluß der Reizdauer

Bei den bisherigen Experimenten wurde die Reizdauer konstant gehalten. In Abb. 7 wird gezeigt, wie sich die Originalantworten bei einem gesunden, 30 Minuten dunkeladaptierten Hund mit 501 nm Testwellenlängen verändern, wenn man bei gleichbleibendem Interstimulusintervall (1300 ms), die Reizdauer und die Reizstärke ändert. Die linke Spalte zeigt Antworten, die mit 5 ms, die mittlere 50 ms, die rechte 500 ms Reizdauer abgeleitet wurden. In der Vertikalen nimmt die Reizstärke von unter einem bis auf $10.000.000 \text{ Quanta} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ (in log Einheiten aufgetragen) zu. Die

entsprechenden Kalibrationsmarken stehen rechts neben den Kurven.

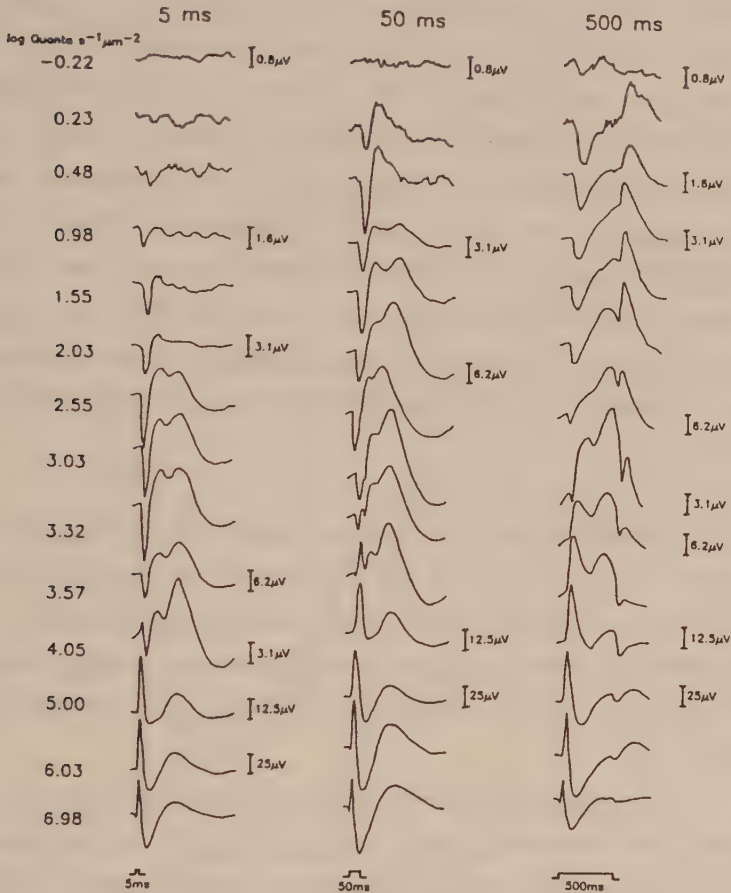


Abb. 7 Die Originalantworten eines gesunden Hundes auf 501 nm Lichtreize auf unterschiedliche Reizzeiten (horizontal: linke Spalte 5 ms; mittlere Spalte 50 ms; rechte Spalte 500 ms) und auf unterschiedlichen Intensitäten (vertikal in Quanten $\cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$, logarithmisch aufgetragen). DA 30 min; ISI 1300 ms; Aufsummierung 64x - 32x - 16x.

In der ersten Zeile wird nur in der rechten Spalte ein wenige μV großes negatives Potential abgeleitet. Mit zunehmender Reizstärke sieht man in allen drei Spalten ein negatives Potential herauswachsen, welches in der mittleren Spalte am transien-

testen und am ausgeprägtesten ist. Je länger der Reiz dauert, desto ausgeprägter ist auch der off-Effekt. Schon bei $100 \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ sieht man wiederum (s. Abb. 4) ein positives Potential, welches eine geringfügig kürzere Latenz als der off-Effekt aufweist und welche sich in den weiteren Zeilen jedoch verkürzt, d.h., daß das Potential sich weiter nach links verschiebt. Mit einer Reizstärke von $3000 - 4000 \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ (in der zehnten Zeile) bei einer Reizdauer von 50 ms ist die "reguläre" b-Welle zuerst zu erkennen, jedoch noch mit einem sie überragenden off-Effekt. In den folgenden Zeilen wächst die b-Welle in allen drei Spalten sprunghaft an. Unter hellsten Bedingungen ($6000 - 7000 \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$) erreicht die b-Welle keine weitere Amplitudenzunahme mehr, sondern flacht ab, bzw. verkleinert sich wieder. Parallel zu dieser Entwicklung geht der off-Effekt gegenläufig von einem positiven Potential in ein negatives über.

Überträgt man aus Abb. 7 die Datenpaare (Amplitude in μV je Reizstärke in $\text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$) des STRs in Abb. 8 und der b-Welle in Abb. 9, so entstehen zwei vom Antwortverhalten her sehr verschiedene Reizstärke-Antwort-Funktionen. In beiden Abbildungen sind die Antworten auf 5 ms Reizdauer mit gefüllten Vierecken, auf 50 ms Reizdauer mit offenen Vierecken und auf 500 ms Reizdauer mit Sternen dargestellt.

In Abb. 8 sieht man, daß zuerst das STR mit der längsten Reizdauer (500 ms) abzuleiten ist, die Netzhaut bei kürzeren Reizdauern (50 ms und 5 ms) jedoch jeweils nur wenige $\text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ mehr benötigt, um ebenfalls ein Potential gleicher Amplitude zu generieren. Bei einer Reizstärke von ungefähr ein bis fünf $\text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ steigt bei den 500 ms und den 50 ms Reizdauern die Kurve aus Amplituden-Reizstärke-Verhältnis parallel an. Dann flacht die 500 ms Kurve jedoch stark ab, kreuzt die 50 ms und die 5 ms Kurve bei kleinsten ($-4 \mu\text{V}$) Amplitudenwerten und kehrt nach ungefähr drei logarithmischen Einheiten zur Nulllinie zurück (d.h. wird als erste von der b-Welle - s.u. die b-Welle-Schwelle liegt für einen 500 ms Reiz am niedrigsten - verdrängt). Bei einer Beleuchtungsstärke von 50 bis 300 $\text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ steigen

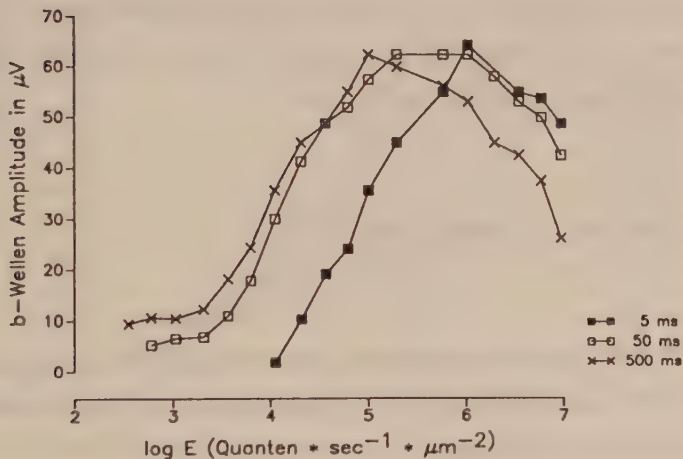
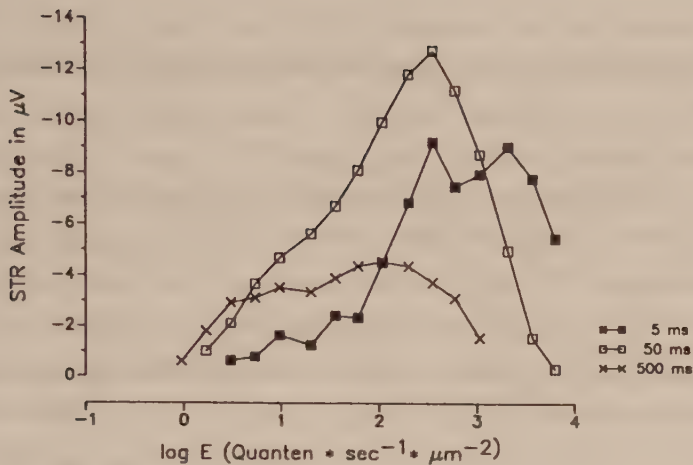


Abb. 8 + 9 Die Amplituden der Originalantworten des STR (Abb. 8) und der b-Welle (Abb. 9) aus der Abb. 7 als V-log I Funktion gegen die Reizstärke in Quanten $\cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu m^{-2}$ (logarithmische Skalierung) aufgetragen; die STR Amplitude als negative μV (ausgefüllte Vierecke 5 ms; leere Vierecke 50 ms; Sterne 500 ms). DA 30 min; Wellenlänge 501 nm; ISI 1300 ms.

die Kurven der 50 ms und 5 ms Reizdauer gleichmäßig an. Die 50 ms Kurve erreicht jedoch den höheren Maximalwert. Die 50 ms und 5 ms Kurve fallen beide mit der gleichen Steigung parallel bis zur Nulllinie ab, wobei die 50 ms Kurve die 5 ms Kurve kreuzt. Die Kurven erreichen also in der gleichen Reihenfolge die Nulllinie, in welcher

sie erschienen, bzw. in welcher auch die sie verdrängenden b-Wellen erscheinen (s. Abb. 9).

In Abb. 9 sieht man, daß die b-Welle wiederum zuerst mit der längsten Reizdauer (500 ms) mit ungefähr $2500 \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ als Antwort von der Netzhaut abzuleiten ist. Wenige (500 - 1000) $\text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ mehr werden benötigt, um mit dem 5 ms und nochmals wenige Quanten mehr, um mit dem 50 ms dauernden Reiz eine Antwort zu erhalten. Die Kurven zeigen die gleiche Steigung und erreichen die gleiche maximale Amplitude, jedoch mit einer logarithmischen Einheit Lichtreizstärke mehr. Nur die 50 ms Reizdauer zeigt ein Plateau über ungefähr eine logarithmische Einheit Lichtstärke (von ungefähr 100.000 bis 1.000.000 $\text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$). Die drei Kurven fallen alle mit der gleichen Steigung ab, zuerst der 500 ms Reiz, dann der 50 ms und schließlich der 5 ms Reiz.

1.1.3. Isolierung des Stäbchenmechanismus

In Abb. 10 wurden bei gleichbleibender Reizdauer (500 ms) und Interstimuluszeit (1300 ms) sowohl die Bestrahlungsstärke als auch die Wellenlänge verändert. Nach 30-minütiger Dunkeladaptation wurde zuerst bei der Wellenlänge mit der erwarteten höchsten Empfindlichkeit (501 nm) die Schwelle gesucht und dann in 0,25 logarithmischen Schritten mehr Lichtenergie zur Reizung der Netzhaut verwendet (bis 10.000 $\text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$). Anschließend wurde abwechselnd mit Wellenlängen näher zu 400 nm bzw. 700 nm ebenso verfahren. Die erreichten b-Wellen Amplituden wurden gegen die unterschiedlichen Reizstärken aufgetragen. Mit den Testwellenlängen von 501 nm und 518 nm ließ sich mit der geringsten Lichtstärken ($= 1 \text{ Quant} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$) die größte zu erreichende Maximalamplitude ableiten. Mit einer Wellenlänge von 501 nm ist, entsprechend unserer maximalen Lichtreizstärke, eine Maximalamplitude

von 140 μV , mit 575 nm von 80 μV , mit 631 nm nur noch von 10 μV zu erreichen. Je entfernter von 501 nm die Testwellenlänge ist, desto flacher wird die Kennlinie. 35 μV wurde als Auswertkriterium gewählt (waagerechte gestrichelte Linie), da hier die meisten Kennlinien schon aus der Anstiegsphase in den linearen Bereich übergegangen sind und auch von den weniger sensitiven Wellenlängen noch die meisten erfaßt werden (außer 402 nm, 613 nm, 631 nm).

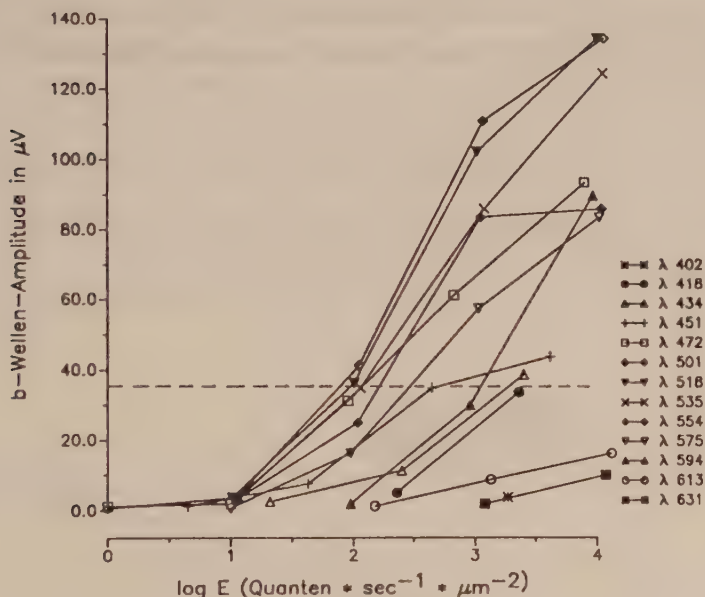


Abb. 10 Die je Reizstärke (Quanten $\cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$, logarithmische Skalierung) erreichte Amplitude auf Reizung mit unterschiedlichen Wellenlängen (s.o. Symbole) zwischen 400 nm und 700 nm ist dargestellt. Diese als Amplitudenkennlinien bezeichnete Form der Darstellung, wurde benutzt, um mit einem Auswertkriterium von 35 μV (gestrichelte Linie) das Spektrum aus Abb. 11 zu ermitteln. DA 30 min; Reizdauer 500 ms; ISI 1300 ms.

In Abb. 11 ist die entsprechend dieses Auswertkriteriums (35 μV) ermittelte Empfindlichkeitsfunktion (gefüllte Kreise) dargestellt (ermittelt nach 30-minütiger Dunkeladaptation mit einer Reizdauer von 500 ms und einem Interstimulusintervall von

1300 ms). Die relative maximale Sensitivität wird bei einer Wellenlänge von 501 nm gesehen. Nach beiden Seiten fallen die Punkte ab - im kurzwelligen Bereich schneller (eine logarithmische Einheit auf 50 nm) als im langwelligen (eine logarithmische Einheit auf 80 nm). Die durchgezogene Linie repräsentiert ein Dartnall-Pigmentnomogramm und beschreibt die spektrale Absorption eines Photopigments mit einem Maximum bei 502 nm. Im langwelligen Bereich beschreibt die durchgezogene Linie sehr deutlich den Verlauf der gefüllten Kreise; im kurzwelligen Bereich ist eine zunehmende Abweichung von bis zu fast einer logarithmischen Einheit festzustellen.

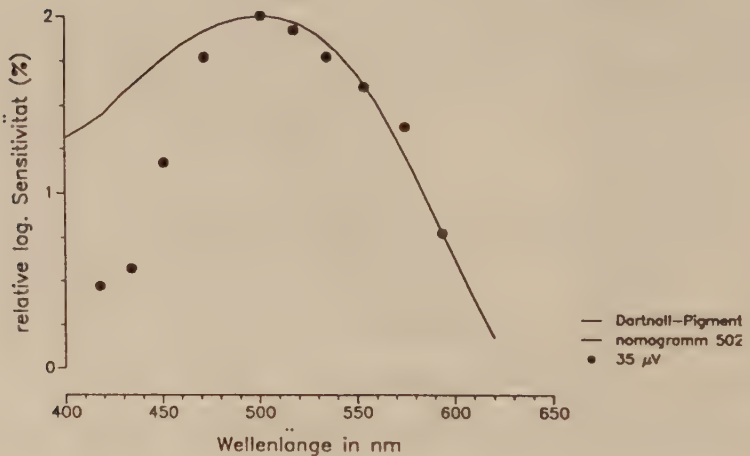


Abb. 11 Ein skotopischer Mechanismus wird durch die spektrale Empfindlichkeitsfunktion (spectral sensitivity function) nach 30 minütiger Dunkeladaptationszeit isoliert. Aus Abb. 10 wurde die relative Sensitivität in Prozent (rel log S (%)) ermittelt, die für das Erreichen einer Amplitude von 35 μ V erforderlich ist (gefüllte Kreise) und gegen die Wellenlänge (nm) des monochromatischen Testlichts (Reizdauer 500 ms; ISI 1300 ms) aufgetragen (Punkte). Die durchgezogene Linie repräsentiert ein Dartnall-Pigmentnomogramm (Dartnall, 1953) und beschreibt die spektrale Absorption eines Photopigments mit einem Maximum von 502 nm.

1.1.4. Die c-Welle

Ein skotopischer Mechanismus, welcher sich mittels einer Ableitzeit von 13 Sekunden ermitteln läßt, wird in Abb. 12 gezeigt. Die Reizdauer betrug ebenfalls (s.o. b-Welle) 500 ms, das Interstimulusintervall jedoch 13 Sekunden. Die je ausgemessene Testwellenlänge (gefüllte Kreise) benötigte Energie (in $\log \text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$) um eine Amplitude von 100 μV zu erreichen, wurde gegeneinander aufgetragen. Zwischen 400 nm und 500 nm steigt die Kurve über fast eine logarithmische Einheit an. Mit 501 nm erreicht sie ihren Höhepunkt. Nachfolgend fällt sie bis zu 668 nm (mit der Ausnahme von 518 nm) wieder linear ab. Für die Testwellenlänge von 668 nm werden fast dreieinhalb logarithmische Einheiten ($1.000.000 \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$) mehr Energie benötigt, um die gleiche Amplitude von 100 μV zu erreichen, als mit 501 nm. Die höchste Sensitivität der Retina besteht also im Bereich von 501 nm.

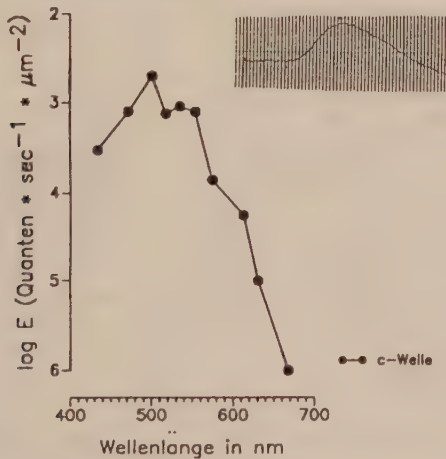


Abb. 12 Die spektrale Empfindlichkeitsfunktion eines 30 Minuten dunkeladaptierten Hundes, ermittelt aus einem Ganzfeld-Elektroretinogramm wird dargestellt. Die Lichtstärke (in Quanten $\cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$, logarithmische Skalierung) je Testwellenlänge (in nm), welche benötigt wurde um eine c-Wellen Amplitude von 100 μV zu erreichen, ist aufgetragen. Die Reizdauer betrug 500 ms, das Interstimulusintervall 13 Sekunden.

1.2. Untersuchungen im helladaptierten Zustand

1.2.1. Kurzweiliger Zapfenmechanismus (Blauzapfen)

Abb. 13 zeigt die Originalantworten eines gesunden Hundes, welcher nach 30-minütiger Dunkeladaptaion mit einem OG 515 Filter mit $1300 \text{ lm} \cdot \text{m}^{-2}$ helladaptiert wurde. Die Testwellenlänge betrug 472 nm , die Reizlänge 300 ms und das Interstimulusintervall 1100 ms . Mit einer Testlichtstärke von $104.30 \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ wird noch kein Potential abgeleitet. Mit $104.89 \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ wird ein kleines negatives Potential abgeleitet, welches sich bis $106.69 \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ regelmäßig vertieft und steiler wird. Beginnend mit $105.76 \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ entwickelt sich vor der Negativität ein kleines positives Potential, welches sich bis $106.69 \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ gleichmäßig vergrößert. Am Reizende zeigt sich bei kleinen

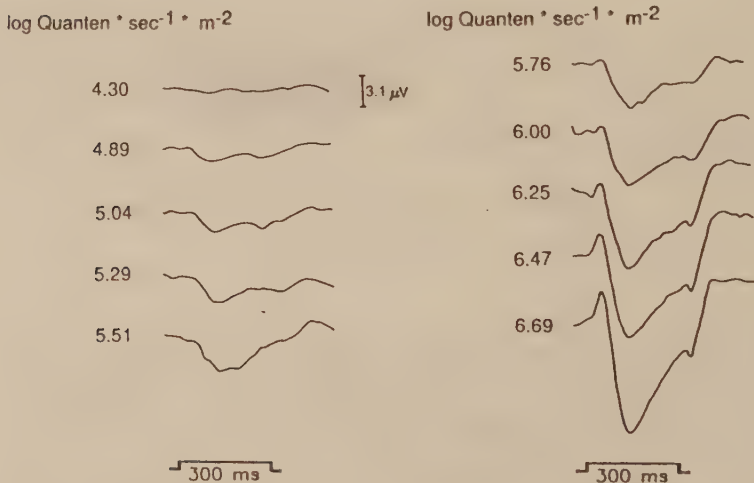


Abb. 13 zeigt die Originalantworten eines Ganzfeld-Elektroretinogramms eines zuerst 30 Minuten dunkeladaptierten, dann 15 Minuten mit OG 515 ($1300 \text{ lm} \cdot \text{m}^{-2}$) helladaptierten Hundes. Die aufsteigenden Reizstärken (im Logarithmus der $\text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$) stehen links neben den Antworten. Die rechte Spalte schließt sich an die linke an. Die Testwellenlänge betrug 472 nm , die Reizzeit 300 ms , das Interstimulusintervall 1100 ms .

Testlichtstärken eine zweite kleine negative Welle. Sie unterbricht bzw. verzögert das Zurückkehren des Potentials zur Nulllinie. Nach einem Übergang bei $105.51 \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ scheint die Beendigung des Reizes ab $105.76 \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ eher eine schnellere Rückkehr zur Nulllinie zu bewirken. Schon mit $106.00 \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ deutet sich eine kleine Negativität im off-Effekt an, welche sich nicht vergrößert, jedoch zunehmend transienter wird. Dieser kleine negative off-Effekt scheint bei hellster Reizlichtstärke die Rückkehr des Potentials zur Nulllinie nur kurz zu unterbrechen.

Wird diese Untersuchung außer mit der Testwellenlänge 472 auch noch mit anderen Testwellenlängen vorgenommen, so lassen sich in Abb. 14 die errechneten b-Wellen Amplituden gegen die benötigte Bestrahlungsstärke in $\log \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ auftragen. Die Testwellenlängen (Symbole s. Beschriftung) sind meist mit zwei aufsteigenden Bestrahlungsstärken bestimmt und miteinander verbunden. Die

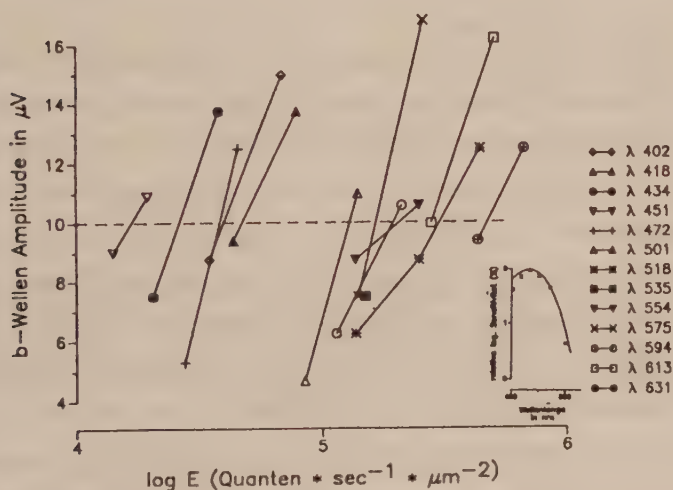


Abb. 14 Die je Reizstärke (in $\text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$, logarithmische Skalierung) erreichte b-Wellen Amplitude (in μV) wird je untersuchte Testwellenlänge (s.o. Symbole) aufgetragen. DA 30 min; HA 15 min mit OG 515 ($1300 \text{ lm} \cdot \text{m}^{-2}$); Reizdauer 300 ms; ISI 1100 ms.

Amplitudenkennlinien verlaufen sehr steil. Verlängert man nach beiden Seiten, so ergibt sich eine "theoretische" Steigung von ungefähr $25 \mu\text{V}$ je logarithmischer Einheit. Abb. 14 zeigt die unter Verwendung eines OG 515 Filters zur Adaptation entstandenen Amplitudenkennlinien. Wählt man $10 \mu\text{V}$ als Auswahlkriterium (waagerechte gestrichelte Linie), so zeigt sich, daß mit einer Testwellenlänge von 451 nm die geringste Energiemenge ($4,22 \log \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$) benötigt wird, um diese Maximalamplitude zu erreichen. Die höchste Energiemenge benötigt eine Testwellenlänge von 631 nm ($5,66 \log \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$). Über einen Bereich von $1 \frac{1}{2} \log \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ werden in diesem Adaptationzustand alle Wellenlängen von 402 bis 631 nm mit einer Amplitude von $10 \mu\text{V}$ wahrgenommen.

1.2.2. Mittelwelliger Zapfenmechanismus (Grünzapfen)

Abb. 15 zeigt die Originalantworten eines zuerst 30 Minuten dunkeladaptierten, dann 15 Minuten mit AL 420/620 mit $109 \text{ lm} \cdot \text{m}^{-2}$ helladaptierten, gesunden Hundes. Die Testwellenlänge betrug 554 nm , die Reizlänge 300 ms und das Interstimulusintervall 1100 ms . Mit $10^{3.67} \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ ist noch kein Potential abzuleiten. Mit $10^{4.15} \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ entwickelt sich eine kleine b-Welle, gefolgt von einem doppelt so tiefen, negativen Tal. In dem Rauschen ist ein deutlicher off-Effekt nicht zu erkennen. Mit Testreizstärken von $10^{4.41}$ bis $5.10 \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ entwickelt sich ebenfalls zuerst eine b-Welle, gefolgt von einer tiefen Negativität. Das Potential steigt im gleichen Winkel wie dem Abstiegswinkel kurz an und pendelt sich auf einem Plateau ein. Zu Reizende erfährt es dann nochmals einen steilen Abfall, kehrt dann aber schnell zur Nulllinie zurück. Mit zunehmender Reizlichtstärke flacht das Plateau nach der Negativität ab. Erst nach dem kleinen negativen off-Effekt kehrt das Potential wieder zur Grundlinie zurück. Bis zu $10^{7.07} \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ werden sowohl die b-Welle, als auch die Negativität, als auch der off-Effekt immer transienter. Ab

$10^{6.11}$ Quanten $\cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ wird vor der b-Welle eine kleine a-Welle erkennbar, welche sich mit zunehmender Testlichtstärke vertieft, ebenso wie der off-Effekt. Die b-Welle und die ihr folgende Negativität nehmen ab $10^{6.85}$ Quanten $\cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ wieder ab.

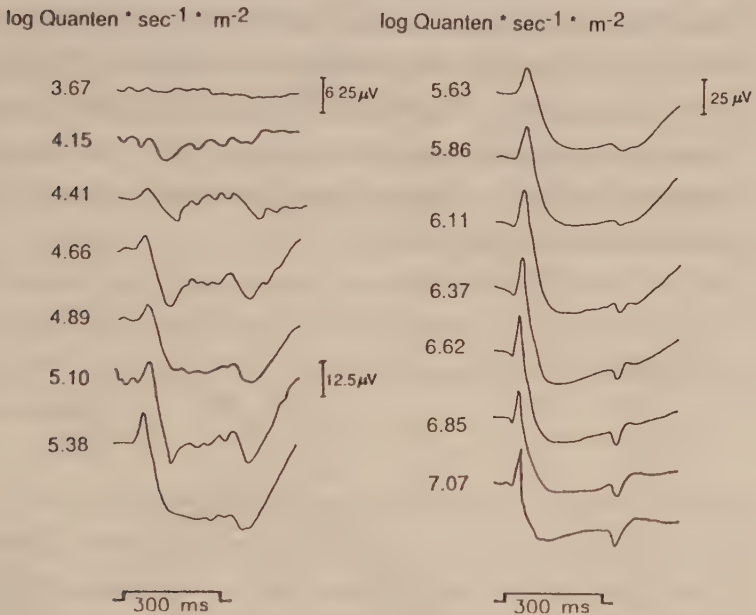


Abb. 15 Nach 30-minütiger Dunkeladaptation und 15-minütiger Helladaptation mit Al 420/620 ($109 \text{ lm} \cdot \text{m}^{-2}$) wird ein Ganzfeld-Elektroretinogramm mit einer Testwellenlänge von 575 nm abgeleitet. Die Lichtreizstärke (in $\log \text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$) steht links neben der Antwort, die Kalibrationsmarke rechts. Die rechte Spalte schließt sich an die linke an. Die Reizzeit betrug 300 ms, das Interstimulusintervall 1100 ms.

Abbildung 16 zeigt Amplitudenkennlinien eines Hundes, welcher mit Al 420/620, also einem Purpurfilter, welcher das Photopigment an den Rändern des Spektrums adaptiert, mit $109 \text{ lumen} \cdot \text{m}^{-2}$ helladaptiert wurde. Zehn Wellenlängen (Symbole s. rechts) wurden mit durchschnittlich sieben Messungen einer V-log I Kurve untersucht. Die Kennlinien zeigen alle den gleichen Verlauf: zuerst eine flache Ein-

stiegsphase, dann eine gerade steilere Anstiegsphase, schließlich wieder eine Abflachung. Diese weist im Fall der Wellenlänge 554 nm sogar wieder nach unten. Die längeren Wellenlängen konnten mit der Maximalenergie unserer Xenon-Hochdrucklampe nicht über diesen gesamten Verlauf bestimmt werden. An der Schwelle zum monoton ansteigenden Bereich wurden $10 \mu\text{V}$ (waagerechte gestrichelte Linie) als Auswahlkriterium gewählt. Die spektralen Empfindlichkeitsfunktionen sind dann in Abbildung 23 dargestellt. Die Wellenlängen 501 nm, 518 nm und 535 nm benötigen alle $3,2 \log \text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ um diese Amplitude zu erreichen. Mit einer Testwellenlänge von 631 nm benötigt man $6,2 \log \text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$. Die benötigte Energiemenge schwankt also zwischen 1.600 und 1.600.000 $\text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ um drei logarithmische Einheiten.

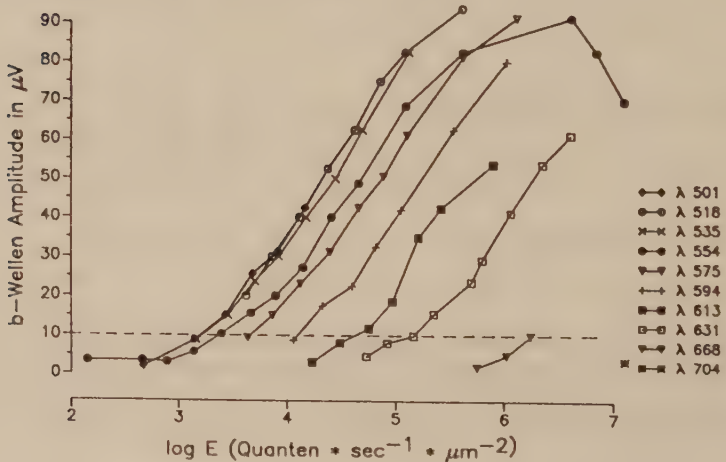


Abb. 16 Die Änderung der b-Wellen Amplitude (Ordinate in μV) je aufgewandte Reizstärke (Abszisse in logarithmischen $\text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$) bei unterschiedlichen Testwellenlängen (s.o. Symbole) wird dargestellt. DA 30 min; HA 15 min AL 420/620 ($109 \text{ lm} \cdot \text{m}^{-2}$); Reizdauer 300 ms; ISI 1100 ms.

1.2.3. Langwelliger Zapfenmechanismus (Rotzapfen)

Abb. 17 zeigt die Originalantworten eines gesunden Hundes, welcher zuerst 30 Minuten dunkeladaptiert und anschließend 15 Minuten mit einem Blaugrünfilter (BG 28) mit $95 \text{ lm} \cdot \text{m}^{-2}$ helladaptiert wurde. Die Testwellenlänge betrug 557 nm, die Reizlänge 300 ms, das Interstimulusintervall 1100 ms. Ab einer Reizstärke von $104.13 \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ entwickelt sich eine b-Welle, welche in gleichem Winkel ansteigt und wieder abfällt. Der folgende Abstieg erfolgt bis um die Hälfte weiter als der Anstieg. Die b-Welle bleibt, langsam ansteigend, bis zum Ende des Reizes fast komplett in dem Wellental verborgen. Der folgende off-Effekt ist eine mit ansteigender Reizlichtstärke immer kleiner werdende Negativität, welche die Rückkehr zur Nulllinie unterbricht. Von der niedrigsten ($13.490 \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$) bis zu höchsten ($7.585.775 \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$) Reizstärke werden die b-Welle und die Negativität immer transienter.

Abb. 18 zeigt die Originalantworten von eines gesunden Hundes, welcher nach 30-minütiger Dunkeladaptation mit BG 28 mit $95 \text{ lm} \cdot \text{m}^{-2}$ helladaptiert wurde. Die Testwellenlänge betrug 557 nm, die Reizdauer 300 ms, das Interstimulusintervall 1100 ms. Beginnend mit einer Reizstärke von $104.89 \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ entwickelt sich ein sich zunehmend vertiefendes, negatives Potential. Mit zunehmender Reizstärke werden sowohl der Abfall, als auch der Anstieg immer steiler. Ab einer Reizstärke von $105.86 \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ wird eine kleine positive Welle vor der Negativität erkennbar, welche sich jedoch über eine logarithmische Einheit in ihrer Höhe nicht verändert. Erst ab $107.58 \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ Reizstärke sieht man sie anwachsen. Der off-Effekt ist bei niedrigen Reizstärken kaum zu erkennen. Mit $105.86 \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ wird er als steiler negativer Abstieg deutlich erkennbar. Bis zur höchsten Lichtreizstärke wird er sowohl im Abstieg, als auch im folgenden Anstieg, zunehmend größer und spitzer.

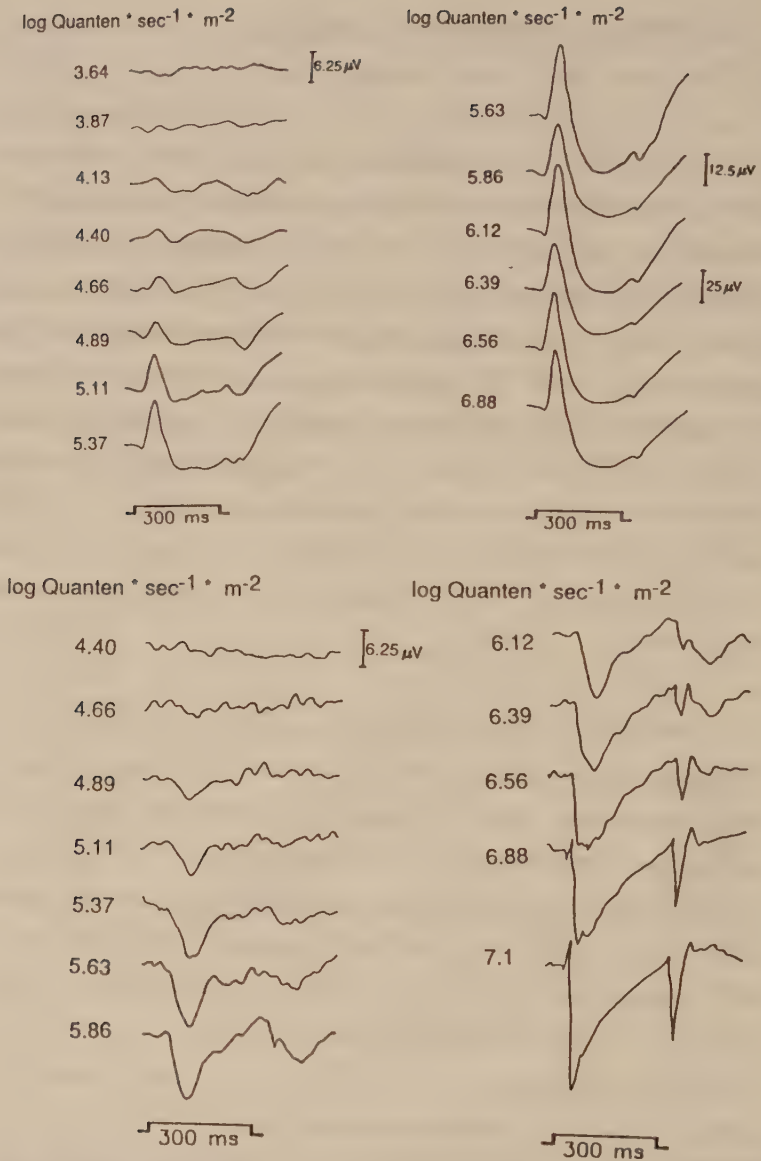


Abb. 17 + 18 zeigen die Originalantworten von zwei Hunden, welche zuerst 30 Minuten dunkeladaptiert und anschließend 15 Minuten mit Bg 28 (95 lm * m⁻²) helladaptiert wurden. Die Testwellenlänge betrug bei beiden 554 nm. Links neben den Antworten stehen die Lichtreizstärken (im Logarithmus der Quanten * sec⁻¹ * μm⁻²), rechts daneben die Kalibrationsmarken. Die rechte Spalte schließt sich an die linke an.

Abb. 19 zeigt die an fünf Testwellenlängen (Symbole s. rechts) bestimmte Amplitude der negativen Nachschwankung (in μV) je eingesetzter Energiemenge (in $\log \text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$). Die Amplitudenkennlinien zeigen außer der Testwellenlänge 518 nm, alle den gleichen linearen Verlauf. Die Kennlinie der Wellenlänge 518 nm steigt etwas flacher an. Je logarithmischer Einheit steigen sie um $15 \mu\text{V}$ an.

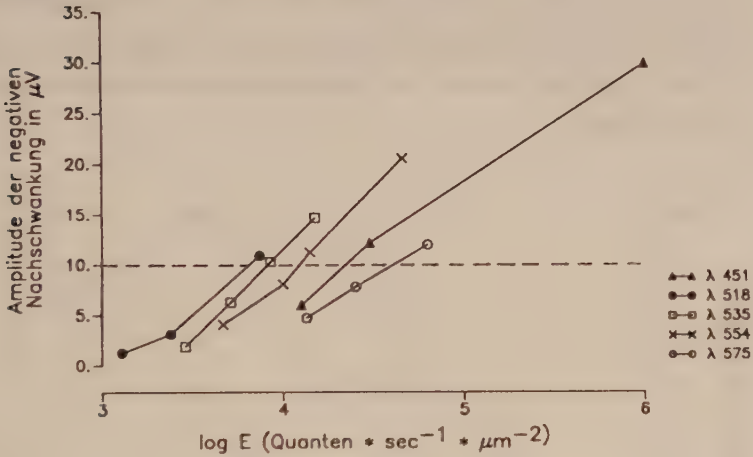


Abb. 19 In die Reizstärke-Antwort-Funktion ist die Reizstärke in $\text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ (logarithmische Skalierung) gegen die Amplitude der negativen Nachschwankung (in μV) aufgetragen. DA 30 min; Ha 15 min BG 28 ($95 \text{ lm} \cdot \text{m}^{-2}$); Reizdauer 300 ms; ISI 1100 ms.

1.2.4. Einfluß des Adaptationslichtes

In Abbildung 20 wird der Einfluß der Helligkeit des Adaptationslichtes auf die Antwortschwelle für das Testlichtes gezeigt. Das Tier wird dreimal je 15 Minuten mit OG 515 helladaptiert: zuerst mit $51 \text{ lm} \cdot \text{m}^{-2}$, dann mit $210 \text{ lm} \cdot \text{m}^{-2}$, abschließend mit

1976 $\text{lm} \cdot \text{m}^{-2}$. Die Messungen werden mit der gleichen Testwellenlänge (472 nm) durchgeführt. Welche Amplitude der negativen Nachschwankung (Ordinate in μV) mit wieviel Energie (Abszisse in $\log \text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$) erreicht wird ist in Abb. 20 aufgetragen. Um eine Amplitude von ungefähr 10 μV zu erreichen, müssen mit der dunkelsten Hintergrundsbeleuchtung ($51 \text{ lm} \cdot \text{m}^{-2}$) 55.000 $\text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$, mit der mittleren Beleuchtung ($210 \text{ lm} \cdot \text{m}^{-2}$) 630.000 $\text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ und mit der hellsten ($1976 \text{ lm} \cdot \text{m}^{-2}$) 3.200.000 $\text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ aufgebracht werden. Je heller das Hintergrundlicht ist, desto mehr Energie muß also aufgewendet werden, um die gleiche Amplitude zu erreichen. Auch wird mit zunehmender Hintergrundhelligkeit die Kennlinie flacher.

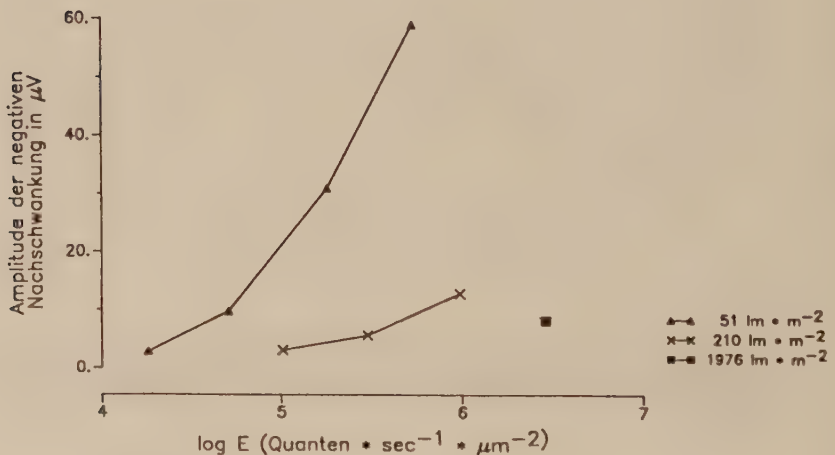


Abb. 20 Die Amplitude der negativen Nachschwankung (Ordinate in μV) wird gegen die jeweilige Reizstärke (Abszisse in logarithmischen Quanten $\cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$) dargestellt. Das Tier wurde nach 30-minütiger Dunkeladaptation dreimal mit OG 515 adaptiert: 51 $\text{lm} \cdot \text{m}^{-2}$, 210 $\text{lm} \cdot \text{m}^{-2}$, 1976 $\text{lm} \cdot \text{m}^{-2}$. Testwellenlänge 472 nm; Reizdauer 300 ms; ISI 1100 ms.

Es erweist sich auch als ein großer Unterschied, mit welchen Wellenlängen helladaptiert wird. In Abb. 21 wird der OG 515 Filter mit dem OG 550 Filter verglichen (Energiekalibriert auf 1000 $\text{lm} \cdot \text{m}^{-2}$). Der OG 515 Filter läßt alle Wellenlängen ober-

halb 515 nm durch, der OG 550 nur alle oberhalb 550 nm. Trägt man die Quanten (in logarithmischen Einheiten), welche benötigt werden, um eine bestimmte Amplitude zu erreichen je Wellenlänge (nm) auf, so ergibt sich die gezeigte Empfindlichkeitsfunktion. Sie steigen sich überlagernd an. Die Kurve des mit OG 515 adaptierten Tieres fällt jedoch früher ab. Sie benötigt von 435 nm bis 550 nm fast 10.000.000 Quanten $\cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ mehr um die gleiche Amplitude zu erreichen. Die Kurve des mit OG 550 adaptierten Tieres steigt linear um 0,3 logarithmische Einheiten weiter an. Dann fällt sie mit der gleichen Steigung ab, wie die erste Kurve. Von 475 nm bis 615 nm benötigt die Retina hier ebenfalls fast 10.000.000 Quanten $\cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ mehr.

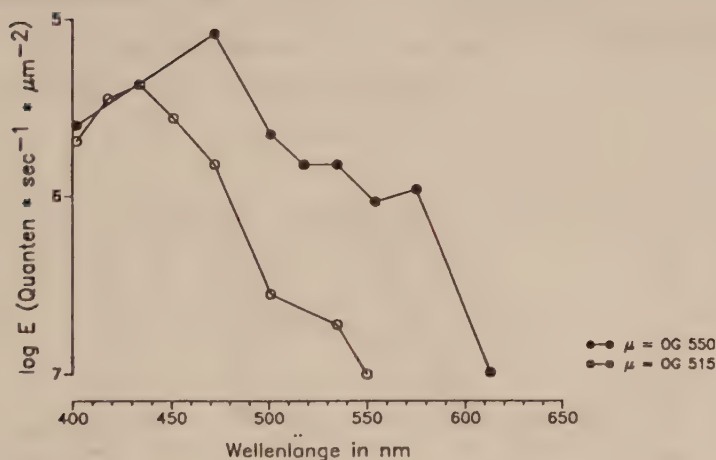


Abb. 21 stellt die spektrale Empfindlichkeitsfunktion zweier unterschiedlicher Adaptationshintergründe (OG 515 und OG 550; s. Symbole) mit annähernd gleicher Helligkeit (1000 lm $\cdot \text{m}^{-2}$) dar. DA 30 min; HA 15 min; Reizdauer 300 ms; ISI 1100 ms.

1.2.5. Isolierung dreier spektral unterschiedlicher Zapfenmechanismen

Die Isolierung einer Empfindlichkeitsfunktion ist von der Wahl des Auswertkriteriums abhängig. Abb. 22 zeigt die Amplitudenkennlinien eines zuerst 30 Minuten dunkeladaptierten, dann 15 Minuten mit mit OG 515 helladaptierten Hundes. Die bei jeder Bestrahlungsstärke (in $\log \text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$) erreichte Amplitude der negativen Nachschwankung (in μV) ist pro Testwellenlänge (Symbole s.oben) aufgetragen. Nur mit einem Kriterium von 5 μV ist die Empfindlichkeitsfunktion zu erstellen. Mit einem Auswertkriterium von 15 μV werden die Parameter dieses Adaptationszustandes nicht mehr erfaßt.

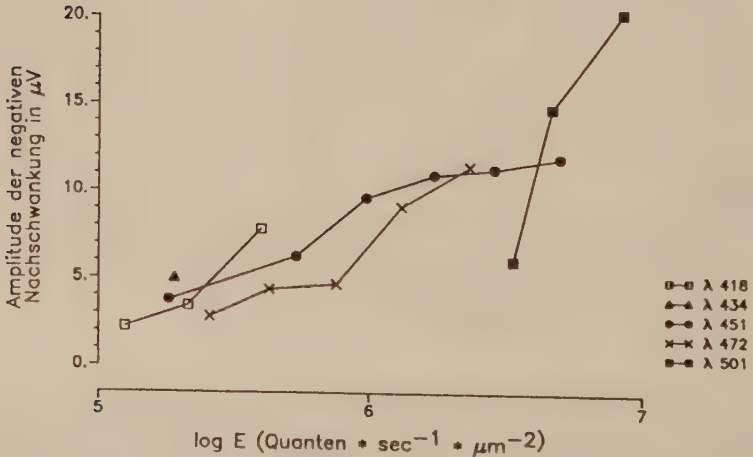


Abb. 22 zeigt die Funktionenschar eines mit OG 515 helladaptierten Hundes. Von fünf Testwellenlängen (s o. Symbole) ist die Amplitude der negativen Nachschwankung als Funktion der Energie (in $\log \text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$) aufgetragen. Übrige Parameter wie in Abb. 21.

Antwort-Intensitäts-Funktionen dienen der "klassischen" Bestimmung spektraler Empfindlichkeitsfunktionen, wobei die Festlegung des Schwellenkriteriums graphisch aus der Funktionenschar erfolgt. Aktionsspektren erhält man, indem der Logarithmus des Kehrwertes der quantenbezogenen Bestrahlungsstärke (Sensitivität $S = 1/E$; $\log S = \log 1/E$), die für jede Wellenlänge dem Schwellenkriterium zugeordnet ist, gegen die Wellenlänge aufgetragen wird. In Abb. 23 + 24 werden Aktionsspektren auf einer Relativskala dargestellt, deren Antwortmuster jeweils Ausdruck der Aktivität der drei in der Hundenetzhaut spektral isolierten photopischen Mechanismen ist. Die Ordinate gibt den Logarithmus der Empfindlichkeit S an, der als Funktion der Testwellenlänge (in nm) aufgetragen ist. Abb. 23 wurde anhand der b-Wellen Amplitude, Abb. 24 anhand der Amplitude der negativen Nachschwankung erstellt. Die Datenpunkte sind eine Mittelung aus allen Experimenten ($n = 7$ mit Standardabweichung). Im kurzwelligen Bereich liegen die Datenpunkte bis zu fast einer halben relativen logarithmischen Einheit unter dem Darnall-Pigmentnomogramm.

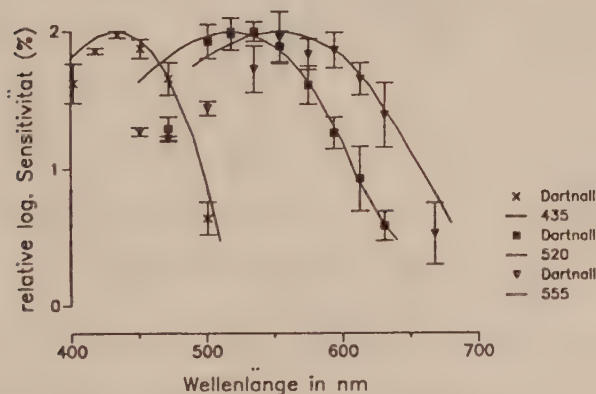


Abb. 23 Spektrale Empfindlichkeitsfunktionen wurden aus der chromatischen Adaptation mit drei verschiedenen Hintergründen aus der Funktionsschar der b-Wellen Amplituden ermittelt: blau (OG 515; Kreuze), grün (AL 420/620; gefüllte Vierecke) und rot (BG 28; offene Dreiecke). Die relative Sensitivität in Prozent (logarithmisch dargestellt) ist gegen die Wellenlänge des monochromatischen Testlichtes (Reizdauer 300 ms; Interstimulusintervall 1100 ms) aufgetragen. Die durchgezogenen Linien stellen Pigmentabsorptionskurven von 435 nm, 520 nm und 555 nm nach Darnall dar.

Abb. 23 stellt drei Mechanismen mit einer maximalen Sensitivität bei 435 nm, 520 nm und 550 nm dar. Nach Helladaptation mit einem OG 515 Filter ergab sich im kurzwelligen Bereich ein blauempfindlicher Mechanismus (Kreuze) mit einer maximalen Sensitivität bei 435 nm. Nach purpurner Adaptation mit AL 420/620 ergab sich ein grünempfindlicher Mechanismus bei 520 nm (gefüllte Vierecke). Nach einer Helladaptation mit BG 28 lag eine maximale Sensitivität im rotempfindlichen Bereich, bei 550 nm, vor (offene Dreiecke). Durch die ermittelten Messpunkte wurden Dartnall-Nomogramme gelegt, welche den Verlauf am besten beschrieben.

Mittels eines Amplitudenkriteriums der negativen Nachschwankung sind in Abb. 24 die Aktionsspektren der photopisch aktiven Mechanismen des Hundes bestimmt. Nomogrammkurven (durchgehende Linie) mit Maxima bei 435 nm (blauempfindlicher Mechanismus), 520 nm (grünempfindlicher Mechanismus) und 555 nm

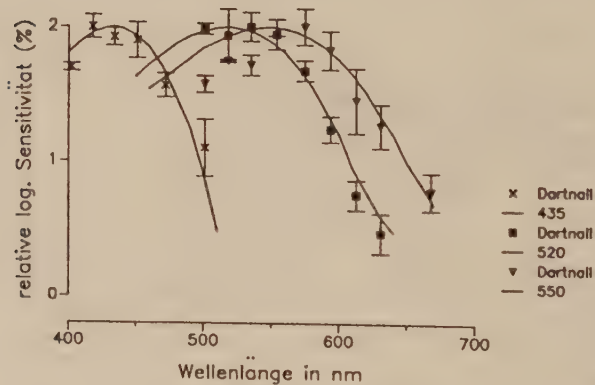


Abb. 24 Spektrale Empfindlichkeitsfunktionen ermittelt aus der Funktionsschar der Amplituden der negativen Nachschwankung. Durch chromatische Adaptation mit drei verschiedenen Hintergründen wurden drei photopisch aktive Mechanismen ermittelt: OG 515 (Kreuze), AL 420/620 (gefüllte Vierecke) und BG 28 (offene Dreiecke). Die Achsenbenennung entspricht Abb. 23. Die durchgezogenen Linien repräsentieren Dartnall-Pigmentnomogramme und beschreiben die Verteilung der Datenpunkte im kurzwelligen (435 nm), im mittleren (520 nm) und im längerwelligen (550 nm) Spektralbereich.

(rotempfindlicher Mechanismus) beschreiben am besten die Verteilung der Meßpunkte.

Die Pigmentabsorptionskurven, welche anhand der beiden Kriterien (b-Welle und negative Nachschwankung) für den blauempfindlichen und den grünempfindlichen Mechanismus ermittelt wurden, entsprechen sich. Für den rotempfindlichen Mechanismus ergab sich ein Unterschied von 5 μV .

1.3 Diskussion von Teil I

1.3.1. Methodik und Variationen

Die stark schwankenden Angaben bezüglich der Maximalamplitude (von 160 μV bei Parry et al. (1953) bis 300 μV bei Gum (1980) lassen sich durch einen Vergleich der unterschiedlichen Methoden erklären: Ganzfeldbeleuchtung, Maxwellian View, unterschiedliche Dunkeladaptationszeiten, tageszeitliche Schwankungen, Wellenlängen, Reizdauern, Anästhesien,... Die Angaben unterschiedlicher Untersuchungen sind deshalb nur schwer zu vergleichen.

Faktoren, welche die b-Wellen Amplitude beeinflussen, können unterschiedlicher Natur sein. Sie ist speziesabhängig. Das Alter (Sandberg et al., 1986) und die damit korrelierte Durchlässigkeit der optischen Medien, die Gefäßversorgung und der Blutdruck, beziehungsweise damit vergesellschaftete Krankheiten, wie Diabetes mellitus... spielen eine Rolle. Auch die Narkose zeigt Auswirkungen (s.u.). Während der Ableitungen auftretende Augenbewegungen und die Pupillendilatation sind von Bedeutung. Weiterhin spielt die Dauer der Dunkeladaptation und äußere Faktoren, wie die Art der Elektrode (Haftschalen, Knopf- oder Klemmelektroden), die Lage der Referenzelektrode, die unterschiedlichen Ableitgeräte, Reizapparaturen (unterschiedliche Beleuchtungsstärken), Reizdauern, Interstimulusintervalle, u.v.m. eine Rolle. Auch in der Literatur schwanken die Angaben stark: 320 μV bei Norwegischen Elch-

hunden (Aguirre und Rubin, 1971b), 320 μV bei Zwergpudeln (Aguirre und Rubin, 1972), 120 μV bei Irischen Settern (Berson und Watson, 1980), 230 μV bei Beaglen (Baar und Reichenbach, 1980). Daß die Abweichungen weniger rasse-spezifisch sind, zeigen die Werte von Aguirre und Rubin (1971; 1972) für Norwegische Elchhunde und Zwergpudel. Auch unsere Ergebnisse zeigten gleiche Maximalwerte von 140 μV bei unterschiedlichen Kontrollrassen (Beagle, Dalmatiner, Whippet).

Sehr große Schwankungen in Amplitudenangaben ergeben sich auch über unterschiedliche Auswertkriterien. Die Bestimmung der a- und b-Welle wurde frühzeitig festgelegt. Die sehr auffallende negative Nachschwankung der Hunde wird jedoch unterschiedlich ausgewertet: entweder von der isoelektrischen Linie aus (Nilsson et al., 1983), oder vom Gipfel der b-Welle aus (Gum, 1980). Wir bestimmten die negative Schwankung nach der b-Welle vom Gipfel der b-Welle aus. Ihre Aussagekraft wurde so größer.

Wir bevorzugten die Barbituratnarkose. Die Halothannarkose erniedrigt die a- und b-Wellen Amplitude (Raitta et al., 1979; Dawson et al., 1983; Jarkman et al., 1985; Tashiro et al., 1986; Kommonen et al., 1988), die Barbituratnarkose erhöht sie (Noell, 1958; Wohlzogen et al., 1956; Honda und Nagata, 1973; Tashiro et al., 1986; Kommonen et al., 1988). Obwohl beide Narkosearten die b-Wellen Maximalamplitude verändern, hat Halothan darüberhinaus den Nachteil, die Zeit bis zur vollen Dunkeladaptation stark zu verlängern (Norren und Padmos, 1974). Dies erschien als ein schwierig zu berechnender Faktor. Trotzdem haben wir uns bemüht auch in der Barbituratnarkose möglichst ein Zeitschema und eine Narkosemenge (Parry et al., 1953; Kommonen et al., 1988) einzuhalten, um Beeinflussungen dieser Art möglichst auszuschließen.

Nachdem ein Hund während der Fluoreszenzangiographie an einem allergischen Schock starb und ein zweiter ebenfalls eine starke anaphylaktische Reaktion in Form von Hautquaddeln zeigte, wurde sie des weiteren unterlassen. Ob die Hunde mit

neuronaler Ceroid-Lipofuszinose aufgrund ihres Stoffwechseldefektes eine Unverträglichkeit auf das Fluoreszein zeigen, oder ob andere Gründe ausschlaggebend waren, konnte nicht weiter geklärt werden.

1.3.2. Skotopische Schwellenantwort (STR)

Im Vergleich mit der Katze gibt es sehr wenig Literatur über das Stäbchen Elektoretinogramm beim Hund (Parry et al., 1953; Scheibner und Schmidt, 1969; Aguirre und Rubin 1971a). In der Katzenretina beschrieben Sieving et al. (1986) und Zrenner und Nelson (1988) ein negatives Schwellenpotential, welches unter skotopischen Bedingungen unterhalb der b-Wellen-Schwelle auftritt. Es ist negativ, bleibt auf einem Plateau und kehrt erst nach Reizende zur Nulllinie zurück. Vergleicht man die Ergebnisse von Abbildung vier und sechs mit dem oben beschriebenen STR, so stellt man fest, daß hier ebenfalls ein negatives Potential gleicher Form beschrieben wird, welches unterhalb der b-Wellen-Schwelle von ungefähr $600 \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ liegt. Die Ähnlichkeit mit dem bei der Katze (Sieving et al., 1986), dem Affen (Wakabayashi et al., 1988) und dem Menschen (Sieving et al., 1988) beschriebenen STR in Bezug auf Form, Maximalamplitude und das Verhältnis zu PII, lassen es zu, das gemessene Potential als das STR des Hundes zu bezeichnen.

Es wird von Stäbchen generiert und erreicht seine Maximalamplitude von bis zu $20 \mu\text{V}$ mit ungefähr 50 ms Reizdauer. Zrenner und Nelson (1988) beschrieben die gleichen Lichtverhältnisse. Beim Hund ist es ausgeprägter als bei der Katze (Sieving et al., 1986). Man sollte jedoch in Betracht ziehen, daß das Elektoretinogramm des Hundes immer von negativen Komponenten dominiert wird (Parry et al., 1953; Bornschein et al., 1966).

Wie kann man das STR von den anderen initial negativen Potentialen trennen, wie dem frühen Rezeptorpotential (ERP), dem späten Rezeptorpotential (RP) und dem

langsamen PIII? Das ERP wird nur bei kurzen, sehr hellen Lichtreizen beobachtet (Brown und Murakami, 1964), während das STR nur bei sehr schwachen Lichtreizen auftritt. Das späte Rezeptorpotential zeigt einen schnellen Anstieg und Abfall und repräsentiert die Aktivität der distalen Retina (Brown, 1968), während das STR sein Maximum in 17 % Tiefe der distalen Retina (Sieving et al., 1986) hat und langsam ansteigt. Das langsame PIII hat dagegen längere Anstiegszeit als das STR, und Ableitungen durch die Retina zeigen, daß es in der Region der Innensegmente der Photorezeptorzellen (Murakami und Kaneko, 1966) und nicht in der proximalen Retina, wie das STR entsteht.

Die b-Welle, generiert mit einer Reizdauer von 5 ms, erscheint mit sehr geringer Beleuchtungsstärke, nur ungefähr 3,5 logarithmische Einheiten über der STR-Schwelle. Es ist auch denkbar, daß das positive Potential, welches sich hier in das STR schiebt (fast eine logarithmische Einheit unter der mit 500 ms generierten b-Welle), das von Zrenner und Nelson (1988) beschriebene skotopische positive Schwellenpotential ist. In Bezug auf zeitliche und räumliche Eigenschaften unterscheidet es sich klar von der b-Welle. Das plötzliche Auftauchen der b-Welle (Abb. 7 linke Spalte bei $4.05 \log \text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$) läßt vermuten, daß die positive Komponente, welche bei dunkleren Reizstärken zu sehen ist, eine Komponente mit anderen Generierungsmechanismen ist.

1.3.3. Antwortverhalten

Durch das neu beschriebene Potential im Elektoretinogramm des Hundes hat sich auch der Umfang des Lichts, welches dessen Netzhaut zu erkennen vermag, geändert. Die Bestimmung des Lichtempfindungsvermögens über die b-Wellen Amplitude ergibt einen Umfang von fünf logarithmischen Einheiten im dunkeladaptierten Zustand (Abb. 5). Abbildung fünf zeigt das Verhältnis des STR zu der b-Welle in

Bezug auf die Bestrahlungsstärke. Wurde bisher die b-Welle als das mit niedrigsten Reizintensitäten ableitbare Potential bezeichnet, so muß das STR jetzt miteinbezogen werden. Durch das STR wird der Rahmen des Lichtempfindungsvermögens um zwei logarithmische Einheiten erweitert.

Auch Abbildung 8 und 9 lassen einen Vergleich des STR mit der b-Welle zu. Bei unterschiedlichen Reizlängen (5 ms, 50 ms, 500 ms) wurde mit dem längsten Reiz bei niedrigsten Bestrahlungsstärken Potentiale abgeleitet. So wird bei Ableitungen mit einer Reizdauer von 500 ms das STR mit der geringsten Reizintensität gesehen. Es wird jedoch auch mit der geringsten Reizintensität von der b-Welle mit 500 ms verdrängt. Im Gegensatz zu der b-Welle, welche mit allen Reizlängen die gleiche Maximalamplitude von 65 μV erreicht, zeigt das STR mit verschiedenen Reizlängen unterschiedliche Maximalamplituden. Bei der Generierung des STR spielt die zeitliche Summation also eine Rolle. Mit einer Reizdauer von 50 ms liegt das STR in einem optimalen Arbeitsbereich, denn es wird die höchste Amplitude erreicht. Mit kürzeren Reizdauern ist die Summation noch nicht ausreichend, um die Maximalamplitude zu erreichen. Bei längeren Reizdauern könnten Hemmungsmechanismen auftreten.

Die STR Amplitude verkleinert sich bei den unterschiedlichen Reizlängen in der gleichen Reihenfolge, in welcher die b-Welle auftaucht. Die Potentiale, welche die b-Welle generieren, scheinen mit denen des STR zu konkurrieren, beziehungsweise scheinen diese zu überlagern, so daß also das STR verdrängt wird. Inwieweit das in den Müllerzellen generierte Potential das in den inneren Retinaschichten generierte STR (Sieving et al., 1986) überlagern kann, müßte durch gleichzeitige lokale Ableitungen in diesen beiden Netzhautstrukturen geklärt werden.

Die b-Welle erreicht zwar mit unterschiedlichen Reizlängen bei der gleichen Bestrahlungsstärke unterschiedliche Amplitudenwerte, jedoch ist ihre erreichte Maximalamplitude für alle abgeleiteten Reizlängen gleich. Es findet also eine zeitliche Summation statt, welche jedoch eine bestimmte Maximalerregung der Netzhaut nicht überschreiten kann.

Wird das Antwortverhalten auf unterschiedliche Bestrahlungsstärken mit

anderen Wellenlängen ebenfalls abgeleitet (Abb. 10), so zeigt sich, daß bei einer Wellenlänge von 501 nm die geringsten Bestrahlungsstärken mit den höchsten b-Wellen Amplituden beantwortet werden. Auf sie wird am empfindlichsten reagiert.

Die Amplitudenkennlinien zeigen einen sigmoidalen Verlauf. Bei niedrigen Reizintensitäten verharrt die Zelle noch in der Ruheaktivität, d.h. es wird noch kein Potential generiert. Im Schwellenbereich arbeitet das System noch nicht gleichmäßig. Mit zunehmender Reizstärke steigt die Aktivität, bis der lineare Arbeitsbereich erreicht ist. Jetzt arbeitet das System optimal. Mit hohen Reizintensitäten tritt Sättigung auf, d.h. die maximal mögliche Antwort wird erreicht. Eine sigmoidale Verteilung von Daten läßt sich unter Voraussetzung der Univarianz (d.h. bei Isolierung eines einzigen photo-pisch aktiven Mechanismus) als Funktion auffassen (Naka und Rushton, 1966).

Sowohl zu einer Testwellenlänge von 400 nm, als auch zu 700 nm hin nimmt die Empfindlichkeit ab. Anhand eines Schwellenkriteriums von 35 μ V wird dies in Abbildung 11 gezeigt (gefüllte Datenpunkte). Das durch die Datenpunkte gelegte Dartnall-Pigmentnomogramm (Dartnall, 1953) von 501 nm beschreibt den Verlauf der Datenpunkte im mittel- und langwelligen Bereich sehr deutlich. Die Abweichung der Datenpunkte vom Dartnall-Pigmentnomogramm im kurzwelligen Bereich läßt sich mit der stärkeren Absorption der Linse (van Norren, 1972) und des Tapetum im kurzwelligen Spektralbereich, welche bis zu 1,0 logarithmischen Einheiten ausmachen kann, erklären. Auch die Korrektur der Interferenzfilter kann eine Rolle spielen. Die Meßfehler des Photometers bei kurzen Wellenlängen verstärken sich durch die Addition der nur einzeln ausgemessenen Interferenzfilter. Letztlich addiert sich auch die Absorption des Diffusors, welcher ebenfalls im kurzwelligen Bereich stärker absorbiert (eigene Messungen). So erreicht die Netzhaut im kurzwelligen Bereich also weniger Licht, was die Abweichung der Datenpunkte vom Dartnall-Pigmentnomogramm erklärt.

1.3.4. Spektrales Verhalten

Wie Stiles (1939) und Wald (1964) mit psychophysischen und Kellermann u. Adachi-Usami (1972/73) und Zrenner (1977) mit elektrophysiologischen Methoden gezeigt haben, lassen sich die drei nach der Young-Helmholtzschen Theorie im helladaptierten Auge aktiven photopischen Mechanismen durch konstante, diffuse Beleuchtung des Augenhintergrundes mit starkem, chromatischem Adaptationslicht weitgehend isolieren. Mit gelbem Adaptationslicht wird z.B. das Pigment der grün- und rotempfindlichen Zapfen so ausgebleicht, daß über einen weiten Bereich des sichtbaren Spektrums der blauempfindliche Mechanismus allein die Schwelle der Lichtempfindlichkeit bestimmt. Entsprechend lassen sich mit blaugrünem Adaptationslicht der rot- und mit purpurnem Adaptationslicht der grünempfindliche Zapfenmechanismus weitgehend isolieren. Diese Methode wurde angewandt, um die farbempfindlichen Mechanismen des Hundes zu isolieren.

Schon im skotopischen Elektretinogramm war die tiefe Nachschwankung hinter der b-Welle auffällig (Piper, 1911; Parry et al. 1953; Bornschein et al., 1966b). Das photopische Elektretinogramm ist noch stärker durch negative Komponenten bestimmt. Nach Schmitt (1968) ist das Elektretinogramm des Hundes stark vom Adaptationzustand abhängig. Lediglich während der Helladaptation und bei starken Testreizen wird die charakteristische Negativität gesehen. Im photopischen Elektretinogramm konnten je nach Adaptationshintergrund drei verschieden aussehende Originalantworten abgeleitet werden (Abb. 13, 15, 17 und 18) werden. Wurde mit einem langwelligen Kantenfilter (OG 515) helladaptiert, zeigten sich an der Schwelle kleine negative Potentiale. Auch nach einer Adaptation mit einem blaugrünen Filter (BG 28) tritt bei manchen Hunden zuerst eine negative Komponente auf (Abb. 18). Ob es sich bei diesem Potential um ein negatives Schwellenpotential der Zapfen handelt, ist nicht geklärt. Da es jedoch nach purpurner und bei manchen Hunden auch nach blaugrüner Adaptation nicht abgeleitet wird, scheint dies nicht wahrscheinlich. Der Verdacht, daß die Stäbchen nicht genügend gesättigt sind und dies das STR des skoto-

pischen Elektroretinogramms ist, welches nicht wegadaptiert wurde, liegt nahe, denn ein grundsätzliches Problem, welches sich bei der Untersuchung photopischer Mechanismen stellt, ist die retinale Beleuchtungsstärke des Adaptationslichtes, die man so wählen hat, daß Stäbchenantworten gesättigt sind und wirklich nur Zapfenantworten abgeleitet werden (Zrenner, 1981). Aber gerade bei gelber Adaptation wurden die hellste Adaptationsleuchtdichte ($1300 \text{ lm} \cdot \text{m}^{-2}$) benutzt, so daß diese Vermutung ausscheidet.

Der parallele Verlauf der Funktionen (Abb. 14, 16 und 19) bei verschiedenen Wellenlängen deutet darauf hin, daß bei den gewählten Adaptationsbedingungen nur ein einziger Zapfenmechanismus aktiv ist (Kellermann und Adachi-Usami, 1972/73; Zrenner, 1977). Die Steigung von Intensitätsfunktionen kann durch eine mathematische Funktion beschrieben werden (Naka und Rushton, 1966). Je steiler sie verlaufen, desto größer ist die Helligkeitsunterschiedsempfindlichkeit. Das zeigt, daß der blauempfindliche Mechanismus des Hundes eine größere Helligkeitsunterschiedsempfindlichkeit besitzt, als der grünempfindliche Mechanismus und dieser wiederum eine größere Helligkeitsunterschiedsempfindlichkeit als der rotempfindliche Mechanismus. Wenn die Intensitätsfunktionen die gleiche Maximalamplitude aufwiesen, so wäre der lineare Arbeitsbereich der flacheren Kurven größer. Da der blauempfindliche Mechanismus sowohl die steilsten Intensitätsfunktionen, als auch die geringste Maximalamplitude aufweist, ist sein Arbeitsbereich am kleinsten. Dies mag mit einer der Gründe sein, warum er bisher nicht isoliert wurde. Schon die Wahl eines um $10 \mu\text{V}$ größeren Auswahlkriteriums (Abb.22) läßt nur noch den Arbeitsbereich der Stäbchen erfassen. Nur durch häufige Aufsummation können kleinere Amplitudenabgeleitet werden.

Die Lage der Aktionsspektren in Bezug zur Ordinate ist abhängig von der Art des verwendeten Adaptationslichtes und seiner Intensität (Abb.21): der gelbe Filter (OG 515) schneidet weiter im kurzwelligen Bereich als der gelborange (OG 550), bleicht also das blaue Pigment auch stärker als der letztere. Daraus ergibt sich, daß der blauempfindliche Mechanismus nach Adaptation mit dem OG 515 Filter empfindlicher erscheint, was jedoch nur unter relativer Betrachtung zutrifft.

Stärkere Adaptationsintensität erniedrigt die Empfindlichkeit der photopischen Mechanismen ebenfalls. In Abbildung 20 wurden zur Isolierung des blauempfindlichen Mechanismus drei unterschiedliche Adaptationsintensitäten verwendet ($1976 \text{ lm} \cdot \text{m}^{-2}$; $210 \text{ lm} \cdot \text{m}^{-2}$; $51 \text{ lm} \cdot \text{m}^{-2}$). Entsprechend waren die Kennlinien auf der Abszisse verschoben. Aus diesem Grunde erscheint es auch nicht sinnvoll, die Empfindlichkeitsspektren als Funktion der benötigten Bestrahlungsstärke anzugeben, sondern eher als relative Sensitivität in Prozent (s. Abb. 23 und 24, bzw. Abb. 27 und 28).

Die verschiedenen Zapfenmechanismen besitzen zwar diskrete Empfindlichkeitsmaxima, ihre Spektren überlappen sich aber in weiten Bereichen des Sehspektrums. Selektive chromatische Adaptation erlaubt daher keine gegenseitige Zuordnung der Empfindlichkeitsfunktionen der drei Zapfenmechanismen in einem absoluten Maßstab: purpurnes Adaptationslicht adaptiert alle Zapfentypen, es adaptiert den blau- und rotempfindlichen aber relativ stärker als den grünen. Entsprechendes gilt für die anderen Adaptationslichter.

So weist auch die Verschmälerung des rotempfindlichen Mechanismus in Abbildung 23 und 24 auf Opponentenmechanismen hin, welche die Datenpunkte noch weiter vom Darnall-Nomogramm abweichen lassen, als oben beschrieben wurde. Es ist zu vermuten, daß die Ausbleichung des Grünzapfens für eine komplette Isolation nicht ausreichend war, so daß sich dadurch die Verschiebung des Rotzapfens von 550 nm nach 555 nm erklären läßt.

Durch das Elektoretinogramm ließ sich so, zumindest auf Netzhautebene, die Trichromasie beim Hund, welche bisher verhaltensphysiologisch nicht sicher nachzuweisen war (Dressler, 1913; Hartenstein, 1956), belegen. Der Hund steht also im Rahmen anderer trichromater Tiere, wie Kaninchen, Affe,... Inwieweit die Farbe im zentralen Nervensystem weiterverarbeitet wird, darüber läßt sich keine Aussage machen.

2. Elektoretinographie bei Hunden mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose

2.1. Untersuchungen im dunkeladaptierten Zustand

Abb. 25 stellt die gemittelten b-Wellen Amplituden (in μV) mit Standardabweichung von gesunden, heterozygoten, erkrankten und schwer erkrankten Tieren je aufgewandte Energie ($\log \text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$) dar. Die heterozygoten Tiere zeigen bei der geringsten Intensität ($3 \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$) eine b-Wellen Amplitude. Die gesunden Tiere benötigen eine fast $100 \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ stärkere Beleuchtungsstärke zum Erreichen der gleichen Amplitude. Beide Kurven zeigen den gleichen Anstieg, wobei die Kurve der heterozygoten Tiere jedoch nur bis zu einer Maximalamplitude von $120 \mu\text{V}$ mit kleiner Standardabweichung und die Kurve der gesunden Tiere bis zu einer Maximalamplitude von $135 \mu\text{V}$ mit großer Standardabweichung ansteigen. Die gesunden Tiere erreichen ihre Maximalamplitude jedoch erst 1,5 logarithmische Einheiten über der der heterozygoten Tiere. Auch im abfallenden Teil der Kurve zeigen sie einen parallelen Verlauf. So präsentieren sich die gemittelten Kurven der b-Wellen Amplituden der gesunden und der heterozygoten Tiere als zwei fast identische, nur in der Maximalamplitude um $15 \mu\text{V}$ abweichende Kurven, wobei die der gesunden Hunde um 1-1,5 logarithmische Einheiten nach rechts verschoben ist. Die b-Wellen Maximalamplitude der erkrankten und schwer erkrankten Tiere ist weitaus kleiner: $65 \mu\text{V}$ und $30 \mu\text{V}$. Ihre Anstiegsflanke ist weitaus flacher, jedoch ihre kleinsten Amplituden werden schon mit geringeren Intensitäten gemessen ($30 \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$) als die der gesunden Hunde. Die Kurve der erkrankten Hunde zeigen einen linearen Anstieg über drei logarithmische Einheiten von $30-30.000 \text{ Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ und einen ebensolchen Abfall bis $10 \text{ Millionen Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$. Bei erkrankten Tieren ist der flachste und längste Anstieg über fast vier logarithmische Einheiten und ein sehr schneller Abfall zu beobachten. Der

Anfangspunkt und der Endpunkt ihrer Kurve fallen fast genau mit der der erkrankten Tiere zusammen. Alle Kurven, der gesunden, heterozygoten, erkrankten und schwer erkrankten Tiere, umfassen von ihrem Anfangspunkt bis zu ihrem Endpunkt ungefähr 5,25 logarithmische Einheiten.

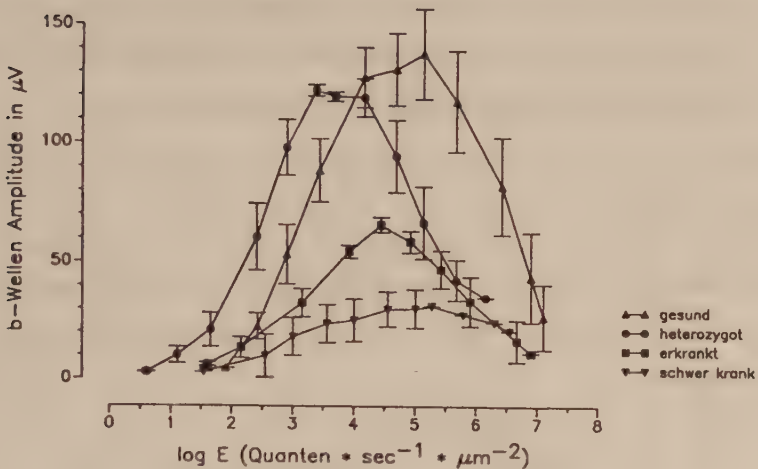


Abb. 25 zeigt die nach klinischen Untersuchungen in vier Gruppen (gesund, heterozygot, erkrankt und schwer erkrankt; Symbole s.o.) eingeteilten, gemittelten b-Wellen Amplituden (in μV) je aufgewandte Energie (in $\log \text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$) mit Standardabweichung.

Abb. 26 zeigt die gemittelten STR-Amplitude (in μV) mit Standardabweichung je aufgewandte Energie (in $\log \text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$) von drei Hundegruppen: gesunden, heterozygoten und an neuronaler Ceroid-Lipofuszinose erkrankten (Symbole s. rechts). Die Amplitude des STR wurde nach oben aufgetragen, obwohl es sich um ein negatives Potential handelt. Die STR Amplitude der drei Hundegruppen wurden alle mit $-0,5 \log \text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$ erstmals abgeleitet. Allerdings zeigen die gesunden Hunde schon bald eine höhere Amplitude, als die kranken und die heterozygoten. Die drei Kurven steigen über eine logarithmische Einheit hinweg fast parallel an. Die Kurve

der gesunden Hunde steigt dann steil an, bis zu einer Maximalamplitude von $16 \mu\text{V}$ bei $1,75 \log \text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$, bleibt dann auf diesem Plateau für eine logarithmische Einheit und fällt dann wieder steil ab ($5 \mu\text{V}$ je logarithmische Einheit). Die Kurven der erkrankten und der heterozygoten Tiere sind flacher. Sie erreichen ihre Maximalamplitude früher als die gesunden Tiere mit $1,1 \log \text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$. Die Kurven dieser beiden Gruppen sind in ihrer Form identisch, nur daß die Kurve der heterozygoten Tiere um durchschnittlich $2 \mu\text{V}$ nach oben verschoben ist. Sie erreichen ihre niedrigste Amplitude früher wieder als die gesunden Tiere.

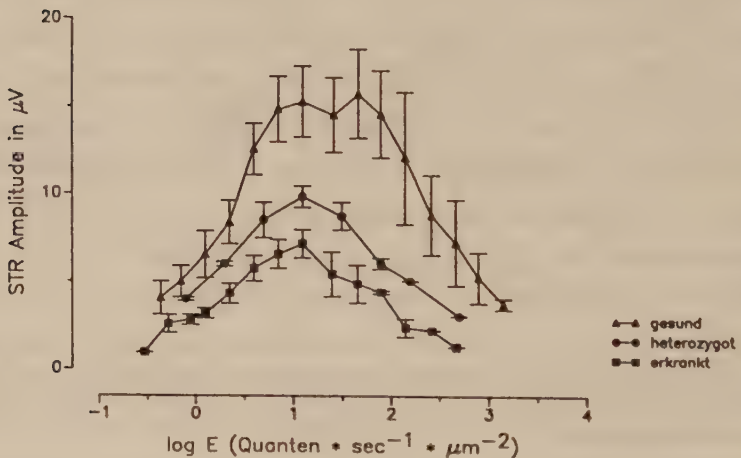


Abb. 26 zeigt die STR Amplitude (in μV) je aufgewandte Energie (in $\log \text{Quanten} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \mu\text{m}^{-2}$) von gesunde, heterozygoten und an neuronaler Ceroid-Lipofuszinose erkrankten Tieren (Symbole s.o.) mit Standardabweichung.

2.2. Untersuchungen im helladaptierten Zustand

Die spektrale Empfindlichkeit der kranken Hunde wurde entsprechend der Angaben für gesunde Hunde (s.o.) erstellt. In Abb. 27 wurde sie anhand der b-Wellen Amplitude, in Abb. 28 anhand der Amplitude der negativen Nachschwankung bestimmt. Die relative logarithmische Sensitivität (in %) wurde gegen die Wellenlänge (in nm) aufgetragen.

Abb. 27 zeigt zwei Mechanismen: nach Helladaptation mit einem mit einem OG 515 Filter zeigte sich eine maximale Sensitivität bei 440 nm (Kreuze), nach purpurner Helladaptation (AL 420/620) eine maximale Sensitivität bei 515 nm (gefüllte Vierecke). Die Datenpunkte sowohl des blauempfindlichen, als auch des grünempfindlichen Mechanismus weichen im kurzwelligen Bereich (< 450 nm) von dem Dartnall-Nomogramm (durchgezogene Linie) ab. Ihre relative logarithmische Sensitivität ist geringer.

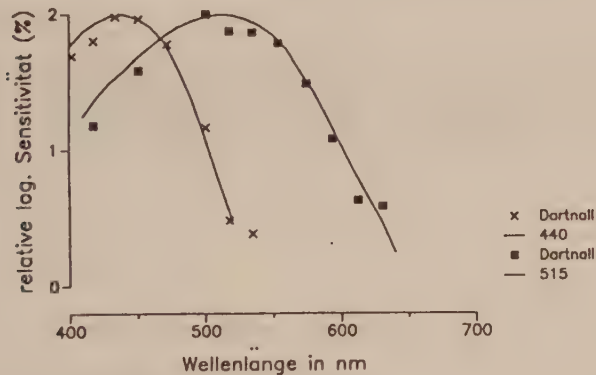


Abb. 27 stellt die anhand der b-Wellen Amplitude ermittelte spektrale Empfindlichkeitsfunktion von an neuronaler Ceroid-Lipofuszinose erkrankten Hunden dar. Durch chromatische Adaptation mit gelb (OG 515), purpur (AL 420/620) und blau (BG 28) wurden photopisch aktive Mechanismen bei 440 nm (blauempfindlicher Mechanismus) und 515 nm (grünempfindlicher Mechanismus) isoliert. Die Achsendarstellung entspricht Abb.23.

Abb. 28 zeigt drei Mechanismen: einen blauempfindlichen Mechanismus bei 440 nm (Kreuze), einen grünempfindlichen Mechanismus bei 516 nm (gefüllte Vierecke) und einen rotempfindlichen Mechanismus bei 555 nm (offene Dreiecke). Durch die Datenpunkte wurde auch hier ein Dartnall-Nomogramm (durchgezogene Linie; Dartnall, 1953) gelegt, um die maximale Empfindlichkeit zu bestimmen. die wichtigsten ± 1 Standardabweichungen werden gezeigt.

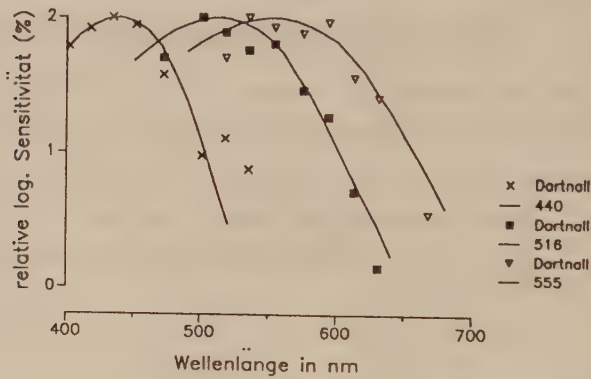


Abb. 28 Darstellung der anhand der negativen Nachschwankung bestimmten Empfindlichkeitsfunktionen von an neuronaler Ceroid-Lipofuszinose erkrankten Hunden mit Maxima bei 440 nm (blauempfindlicher Mechanismus), 516 nm (grünempfindlicher Mechanismus) und 555 nm (rotempfindlicher Mechanismus). Die Achsenbenennung entspricht der in Abb. 23.

2.3. Diskussion von Teil 2

Die Form der abgeleiteten Potentiale von erkrankten Tieren zeigt keine Abweichungen von denen gesunder Hunde in Abbildung 4, 13, 15, 17 und 18. Auf eine Adaptation mit einem blau-grünen Hintergrund (BG 28) wurde auch keine vermehrte Auftreten von positiven oder negativen Antworten gesehen. Es kann also nicht davon ausgegangen werden, daß eine Netzhautstruktur besonders betroffen ist, sondern, da alle

Potentiale reduziert werden, muß auf eine gleichmäßige Schädigung geschlossen werden. Ob diese Schädigung in einer verminderten Lichttransduktion oder einer verminderten Reizweiterleitung liegt, kann nicht geklärt werden.

Englische Setter zeigen eine a-Wellen Reduktion um 50 % und eine b-Wellen Reduktion um 63% (von 200 μ V gesund auf 50 μ V krank) (s.o.; Armstrong et al., 1980b; Burcar et al., 1977; Berson und Watson, 1980; Nilsson et al., 1983). Dies wurde von unseren Untersuchungen an erkrankten Tieren (Einteilung s.o.) bestätigt (von 140 μ V gesund auf 60 μ V erkrankt) (Abb. 25). Die schwer erkrankten Tiere jedoch (meist einen Tag vor dem durch die Krankheit zu erwartenden Tod) zeigten eine noch stärkere Amplitudenbeeinträchtigung. Dieses "Endstadium" wurde wahrscheinlich von Burcar et al. (1977) und Armstrong et al. (1980) nicht erfaßt. Die c-Welle verschwindet sogar vor der b-Welle und wird durch ein negatives Potential ersetzt. Von Koppang (1981; 1982) werden die Ablagerungen von Ceroid in der Retina und im retinalen Pigmentepithel für die Amplitudenabnahme verantwortlich gemacht. Dies wird durch Versuche an Ratten mit einem Homogenisat der gesamten Retina bestätigt. Injizierte Homogenisate von befallenen Tieren wirken sich toxisch auf das Elektoretinogramm aus, im Gegensatz zu dem Homogenisat von gesunden Tieren. Hier wird keine Beeinträchtigung des Elektoretinogramms beobachtet (Armstrong et al., 1980). Der einzige Unterschied zwischen den Homogenisaten war das Ceroid. Der toxische Effekt von Lipofuszin im Gehirn wurde von Siakotos et al. (1977) diskutiert. Da viele Neurone bei an neuronaler Ceroid-Lipofuszinose Erkrankten sterben, selbst wenn sie nur geringe Mengen an Ceroid enthalten, läßt sich vermuten, daß das Ceroid selbst oder dessen Bildung toxisch sind (Zeman u. Siakotos, 1973).

Die Abnahme der b-Wellen Amplitude ließ sich nicht mit dem Alter der erkrankten Tiere in Tagen korrelieren, sondern nur mit deren klinisch erfaßten Erkrankungszustand (s.o.; Abb. 25 und 26). Die heterozygoten Tiere zeigen eine fast um eine logarithmische Einheit größere Sensitivität, als die gesunden. Da bei den heterozygoten Tieren die STR Amplitude kleiner ist (Abb. 26), ist es möglich, daß deren b-Welle bei niedrigeren Leuchtdichten erscheint (Abb. 25).

Bei einem Vergleich der Sensitivität der gesunden, erkrankten und schwer erkrankten Tiere zeigen sich keine so signifikanten Veränderungen, daß diese klinisch mit einem "einfachen" Versuchsaufbau auszuwerten wären.. Nur die Größe der Potentiale ist reduziert. Die biochemischen Veränderungen (Armstrong et al., 1978) könnten zu einer Photorezeptor-Malfunktion führen, also ein retinaler Effekt als sekundäre Folge der systemischen Erkrankung. Die Akkumulation von Lipopigment in den Ganglienzellen (Koppang, 1974) führt zu einer Abnahme der Lichttransmission durch die innere Retina, sodaß die Lichtintensität, welche die Photorezeptoren erreicht, reduziert ist (Berson u. Watson, 1980). Diese Möglichkeit schlossen Massof u. Johnson (1981) mit ihren Berechnungen aus. Es wird zwar eine kleine Quantenzahl absorbiert, wie Berson u. Watson (1980) vermuteten, aber die Menge reicht nicht aus, um die Reduktion der Maximalamplitude zu erklären. Es muß also doch ein pathophysiologischer Ursprung vorhanden sein. Da beim Menschen ebenfalls eine Reduktion der b-Wellen Amplitude vorliegt (Copenhaver und Goodman, 1960), hier jedoch strukturell normale Photorezeptoren vorliegen (Zeman et al., 1970), kann deren Untergang nicht dafür verantwortlich sein.

Die Reduktion der STR Amplitude in gleichem Maße wie die b-Wellen Amplitude spricht auch für eine Störung im Bereich der sie generierenden inneren Netzhautstrukturen. Die ubiquitäre Verteilung der Lipopigmente in fast jeder Zelle der Retina (s.o.; Malkusch, 1985; Goebel et al., 1979), stellt ein morphologisches Korrelat für die gezeigte Reduktion dar.

Bei den Untersuchungen im helladaptierten Zustand wurde mit der b-Wellen Amplitude als Kriterium kein rotempfindlicher Mechanismus abgeleitet (Abb. 27), jedoch mit der negativen Nachschwankung (Abb. 28). Da die abgeleiteten Originalantworten z.T. zunächst nur ein negatives Potential aufwiesen (Abb.18) war das Datenmaterial zur Erstellung eines Spektrums zu gering. Auch konzentrierten sich unsere Untersuchungen mehr auf den blauempfindlichen Mechanismus, da dieser am schwierigsten zu bestimmen ist. Da die Versuchszeit durch die Narkoselänge begrenzt ist, wurde durch die Präferenz des kurzwelligen Mechanismus auch in einigen

Versuchen kein Adaptation zur Isolierung eines langwelligen Mechanismus mehr vorgenommen.

Die abgeleiteten Spektren zeigen eine Verschiebung der Maximalsensitivität des blauempfindlichen Mechanismus nach rechts (um 5 nm) und des grünempfindlichen Mechanismus nach links (um 5 nm). Diese Verschiebung der durch ein Dartnall-Nomogramm bestimmten Maximalempfindlichkeit (Dartnall, 1953) ist statistisch nicht so signifikant, daß daraus auf einen Beitrag der Stäbchen, bzw. auf deren Wegfallen geschlossen werden kann. Dies würde auch Messungen im mesopischen Bereich bedingen.

Im normalen Alterungsprozeß nimmt die Amplitude des Elektretinogramms als Funktion des Alters ab (Lehnert u. Wüdsch, 1966). Beim Hund wurde eine altersbedingte Amplitudenabnahme von Sandberg et al. (1986) untersucht. Sie betrug 1,7 % der Stäbchenantwort pro Monat. Die gemessene b-Wellen Amplitudenreduktion überschreitet diese Werte bei weitem.

Die Bedeutung des Elektretinogramms für die Früherkennung von erblichen Netzhauterkrankungen bei Hunden sollte verstärkt genutzt werden, auch bei den von Barnett (1965d) beschriebenen Hunderassen. Ein Ausschluß betroffener Tiere von der Zucht könnte so einer weiteren Verbreitung der Erkrankung vorbeugen.

3. Morphologie

Abbildung 29 zeigt die 1900-fache Vergrößerung des Tapetum lucidum eines gesunden Hundes. An die Photorezeptoraußensegmente (P) schließt sich über die Bruch'sche Membran (B) das Pigmentepithel (PE) an. Vier fast gleichmäßig dicke Schichten des Tapetum lucidum folgen. Die Chorioidea (C) schließt sich an mit eingelagerten Melaningranula (M) und angeschnittenen Nervenzellen (N).

Abbildung 30 zeigt die 1900-fache Vergrößerung eines ähnlichen Ausschnittes der Retina eines an neuronalen Ceroid-Lipofuszinose erkrankten Hundes. Die Chorioidea (C) zeigt viele Melaningranula. Eine Schicht des Tapetum lucidum (T) folgt. Im anschließenden Pigmentepithel (PE) sind viele kleine, dichte, runde Strukturen zu erkennen. Sie berühren sich zum Teil, liegen jedoch allgemein gleichmäßig verteilt. In die sich anschließenden Photorezeptoraußensegmente (PA) schiebt sich ein Photorezeptorinnensegment (PI).

In Abbildung 31 ist die 11.000-fache Vergrößerung der in Abbildung 30 beschriebenen "runden, dichten Strukturen" im Pigmentepithel. Die Wirbelbildung von Lamellen (Pfeil) ist von einer granulären, allgemein dichteren Matrix (M) umgeben.

Abb. 29 Der Übergang von den Photorezeptoren (P) über die Bruch'sche Membran (B), das Pigmentepithel (PE), das Tapetum lucidum (T) zu der Chorioidea (C) mit Melanin (M) und Nervenzellen (N) eines gesunden Hundes wird dargestellt (1.900 x vergrößert).

Abb. 30 Der Übergang von den Photorezeptoren (PA = Photorezeptoraußensegment, PI = Photorezeptorinnensegment) über das Pigmentepithel (PE) und das Tapetum lucidum (T) zur Chorioidea (C) eines an neuronaler Ceroid-Lipofuszinose erkrankten Hundes wird gezeigt (1.900 x vergrößert).

Abb. 31 zeigt eine 11.000-fache Vergrößerung von Speichermaterial aus dem Pigmentepithel.

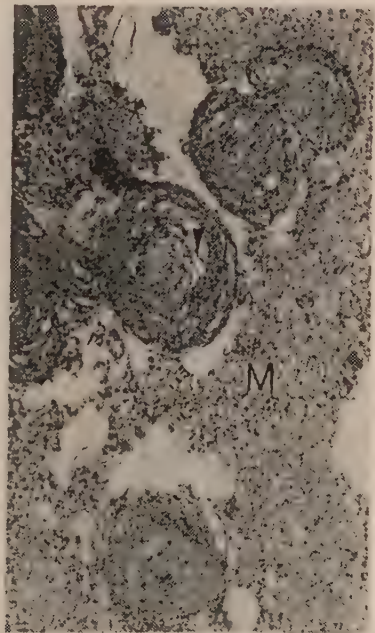
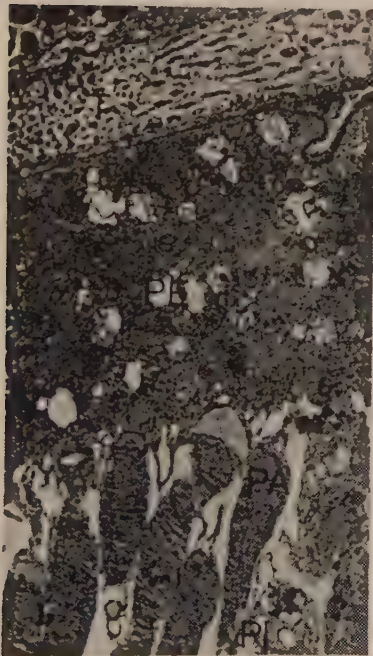
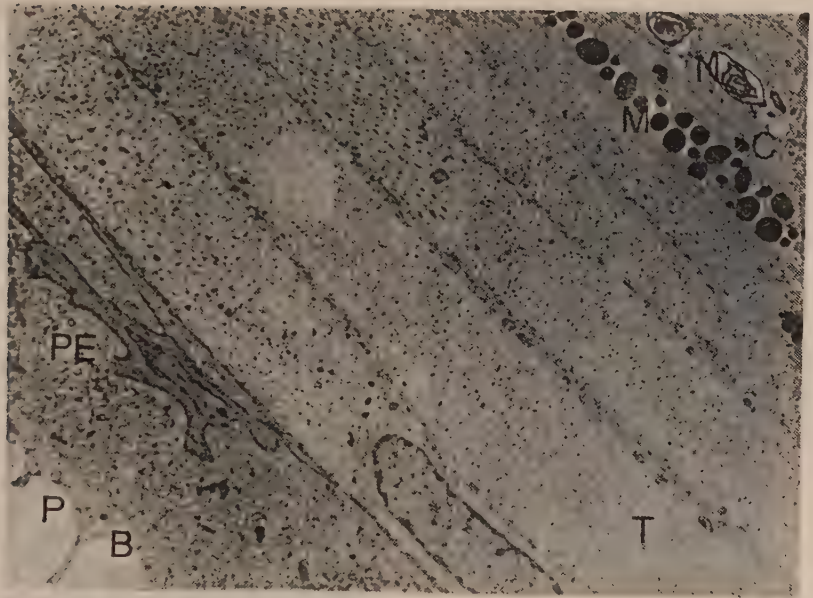


Abbildung 32 zeigt ein Photorezeptorinnensegment in 9100-facher Vergrößerung, welches stark von Einschlußkörperchen ausgefüllt wird. Die Zellorganellen, wie Mitochondrien (M) und Golgi-Apparat (G) sind an den Rand gedrängt. Die unterschiedlich dichte Struktur auch innerhalb der Einschlußkörperchen ist zu erkennen und wird in Abbildung 33 25.000-fach vergrößert gezeigt. Hier stellen sich schwach kontrastierte Membrane dar. Deren Verlauf ist z.T. parallel, z.T. unregelmäßig. Sie stoßen in unterschiedlichen Winkeln aufeinander und bilden labyrinthartige, als "curvilinear" bezeichnete Muster. Nach außen ist das gesamte Speichermaterial an den meisten Stellen von einer etwas dichteren Grenzmembran (Pfeil) umschlossen.

Abbildung 34 zeigt die Fülle des Speichermaterials in 5.700-facher Vergrößerung in der inneren Körnerschicht. Die Zellen enthalten alle mehrere Einschlußkörperchen, welche z.T. durch eine Grenzmembran voneinander abgegrenzt sind, z.T. konfluieren. Die Zellen sind so stark mit Speichermaterial gefüllt, daß kein Raum bleibt für die erwarteten Zellorganellen.

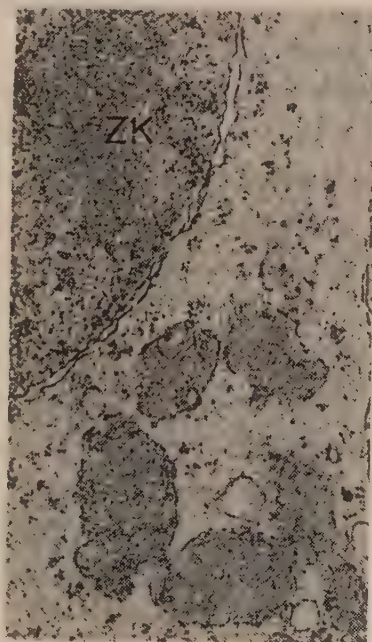
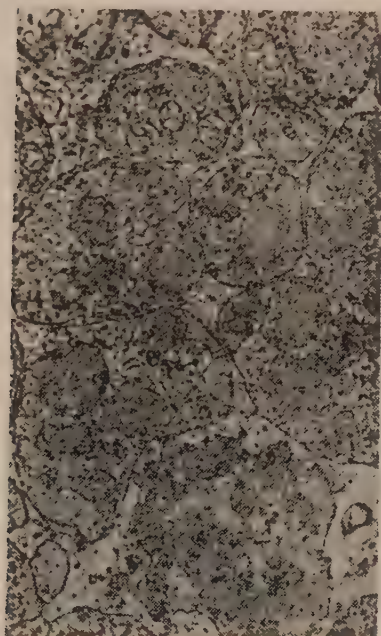
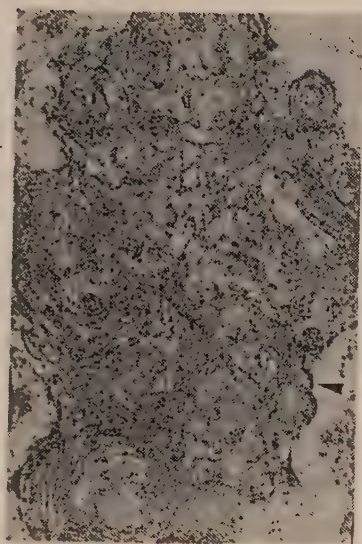
Abbildung 35 zeigt die bevorzugte Lage des Speichermaterials in Zellkernnähe (ZK). Die Einschlußkörperchen sind von einer dichteren Struktur umschlossen und darin bilden die Lamellen wirbel- und kreisförmige Figuren.

Abb. 32 Ein Photorezeptorinnensegment wird dargestellt mit Einschlußkörperchen (EK), Mitochondrien (M) und Golgi-Apparat (G) (9.100 x vergrößert).

Abb. 33 Curvilineares Speichermaterial, welches von einer Grenzmembran (Pfeil) umschlossen ist, wird in 25.000-facher Vergrößerung abgebildet.

Abb. 34 Die Menge des Speichermaterials in den Zellen wird gezeigt (5.700 x vergrößert).

Abb. 35 Die bevorzugte Lage in der Nähe des Zellkerns (ZK) wird gezeigt (11.000 x vergrößert).



3.1. Diskussion von Teil 3

Die Konzentration an klassischem Lipofuszin steigt im Alter in den Zellen an (Zeman, 1971). Im normalen Alterungsprozeß des menschlichen Auges akkumuliert im Pigmentepithel fluoreszierendes Material (Feeney, 1978, Wing et al, 1978), während das Melanin weniger wird (Hu u. Mah, 1979). Beides trifft auch bei Englischen Settern zu (Koppang, 1982).

Bedenkt man, daß der Hund eine Lebenserwartung von ungefähr 12 bis 15 Jahren hat, und wendet dabei die Faustregel an, daß einem Lebensjahr des Hundes etwa sieben Lebensjahre des Menschen entsprechen, dann lassen sich auch Erkrankungsalter und Dauer des Krankheitsverlaufs bei unseren Hunden mit dem juvenilen Typ der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose des Menschen in Einklang bringen. Aber nicht nur in Bezug auf die Alterskorrelation, sonder auch in Bezug auf die Art und Form der morphologischen Veränderungen ist die juvenile Form der caninen Form am ähnlichsten: beide zeigen kolbige Auftreibungen der Dendriten, das morphologische Charakteristikum der juvenilen Form. Auch zeigen beide vermehrt curvilineare Strukturen in den Einschlußkörperchen.

Der Hauptunterschied zwischen Mensch und Hund ist der Grad der Schädigung der Retina. Beim Menschen liegen frühe, schwere Veränderungen vor, welche in einem kompletten Verlust der Photorezeptoren und einer starken Schädigung des retinalen Pigmentepithels enden (Goebel et al., 1977; 1979). Die Hunderetina zeigt starke Ablagerungen (Abb. 34), ist jedoch sonst relativ gut erhalten. Die Hunde zeigen trotzdem ein stark reduziertes Sehvermögen, bzw. sind ganz blind. Die Ganglienzellschicht nimmt bei beiden an dem Speicherprozeß teil. Aber die Hunde zeigen keine nennenswerte Atrophie der Körnerschicht, wie sie beim Menschen auftritt (Greenfield, 1951) und keine Wanderung des Pigmentblattes in die Retina. Da die Hunde im Vergleich zu dem Menschen jedoch früher sterben, ist der Vergleich schwer zu ziehen. Im retinalen Pigmentepithel wird jedoch von zirkulären Einschlüssen berichtet (Abb. 30 und 31), welche bei anderen Retinadystrophien ohne neuronale Ceroid-Lipofuszinose nicht

gefunden werden.

Beim Hund entsteht aus der Akkumulation kein Zelluntergang wie beim Menschen. Ob das eine Desynchronisation des generalisierten Krankheitsprozesses von dem retinalen Krankheitsprozeß ist oder eine speziesbedingter Unterschied konnte bisher nicht geklärt werden. Von anderen Species, außer dem Schaf liegen bisher keine elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Netzhaut vor (Katze: Green und Little, 1974; Pferd: Hartley et al., 1982), so daß darüber keine Aussage gemacht werden kann. Die Hunde sterben ehe eine Retinitis pigmentosa ausgebildet ist. Im Elektoretinogramm wird sie als im Anfangsstadium vorhanden erkannt (Armstrong et al., 1982). Da Hunde und Menschen Lipopigmente speichern, bei den Hunden die Photorezeptoren jedoch nicht untergehen, können die Lipopigmente nicht für deren Untergang verantwortlich sein (Goebel et al., 1974). Ob beim Menschen die Zellen durch die einfache Präsenz oder durch den toxischen Effekt des Ceroids (Armstrong et al., 1980) sterben, ist ungeklärt.

Sowohl die Herkunft und die Morpho-oder Pathogenese, als auch die nosologische Bedeutung der Einschlüsse im retinalen Pigmentepithel ist unklar. Es wird angenommen, daß sie krankhafte Endprodukte der Photorezeptoraußensegmentverdauung darstellen, obwohl Übergangsstadien nicht gesehen werden (Goebel, 1979). Sie stellen einen für das retinale Pigmentepithel spezifischen Ausdruck der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose dar. Sie fehlen jedoch dem Menschen. Das menschliche Auge ist allerdings der elektronenmikroskopischen Untersuchung erst zugänglich, wenn die Photorezeptoren schon alle verschwunden sind, also die Verdauungsvorgänge abgeschlossen sind.

Die adulte Form der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose ist mit Morbus Alzheimer zu vergleichen, vor allem durch die Lipoidablagerungen in den Ganglienzellen. Neville et al. (1980) vermuten den gleichen Störungsmechanismus der alle diese Veränderungen hervorruft. Er sah bei 24 Monate alten Tieren keine stärkeren Ablagerungen als bei acht Monate alten Tieren. Dies stellte er allerdings ohne quantitative Messung fest.

Elektronenmikroskopisch wäre eine weitere Auswertung des Materials wünschenswert. Die Fasern des Nervus opticus sollten ausgezählt werden, um eine mögliche Atrophie auszuschließen, bzw. um zu belegen, daß die Weiterleitung der Impulse gewährleistet ist. Mit PAS- und Gliafärbungen sollten die Müllerzellen genauer auf Störungen untersucht werden, um festzustellen inwieweit die Abnahme der b-Welle Amplitude, welche von ihnen generiert wird, bei ihnen zu suchen ist. Auto-fluoreszenzuntersuchungen und photometrische Bestimmung des Speichermaterials könnten eine Möglichkeit bieten die Abnahme der b-Wellen Amplitude quantitativ zu bestimmen.

V LITERATURVERZEICHNIS

- Abrams JT, Bridge PS, Palmer AC, Spratling FR, Sharman IM. (1961) Apparent Hypovitaminosis A in young cattle in East Anglia. Vet Rec 73: 683-690
- Acland GM, Aguirre GD. (1986) Early retinal degeneration of Norwegian Elkhounds: dysgenesis and degeneration of photoreceptor synapses Invest Ophthalmol Vis Sci 26 Suppl 63: 10
- Acland GM, Aguirre GD. (1987) Retinal degeneration in the dog: IV. Early retinal degeneration (erd) in the Norwegian Elkhounds. Exp Eye Res 44: 491-521
- Aguilar M, Stiles WS. (1954) Saturation of the rod mechanism of the retina at high levels of stimulation. Opt Acta 1(1): 59-65
- Aguirre G. (1976) Inherited retinal degenerations in the dog. Trans Am Acad Ophth & Otol 81(4): 667-676
- Aguirre G. (1978) Retinal degenerations in the dog 1. Rod dysplasia. Exp Eye Res 26: 233-253
- Aguirre G, Alligood J, O'Brien P, Buyukmihci N. (1982) Pathogenesis of progressive rod-cone degeneration in Miniature Poodles. Invest Ophthalmol Vis Sci 23(5): 610-630
- Aguirre G, Laties A. (1976) Pigment epithelial dystrophy in the dog. Exp Eye Res 23: 247-256
- Aguirre G, Rubin LF. (1971a) Progressive retinal atrophy (rod dysplasia) in the Norwegian Elkhound. J A V M A 158(2): 208-218
- Aguirre GD, Rubin LF. (1971b) The early diagnosis of rod dysplasia in the Norwegian Elkhound. J A V M A 159(4): 429-433
- Aguirre GD, Rubin LF. (1972) Progressive retinal atrophy in the Miniature Poodle: an electrophysiologic study. J A V M A 160(2): 191-201
- Aguirre GD, Rubin LF. (1974) Pathology of hemeralopia in the Alaskan Malamute dog. Invest Ophthalmol 13(3): 231-235
- Aguirre G, Rubin LF. (1975) Rod-cone dysplasia (progressive retinal atrophy) in Irish Setters. J A V M A 166(2): 157-164

- Appleby EC, Longstaffe JA, Bell FR. (1982) Ceroid-lipofuscinosis in two Saluki dogs.
J Comp Path 92: 375-380
- Arden GB. (1976) The retina-neurophysiology The eye Vol 2A,
New York: Academic Press, pp. 230.
- Armington JC. (1974) The electroretinogram.
New York: Academic Press.
- Armstrong D, Koppang N. (1982a) Histochemical evidence of lipid peroxidation in canine ceroid lipofuscinosis. In: Ceroid-lipofuscinosis (Batten's disease), edited by D.Armstrong, N.Koppang and J.A.Rider : Elsevier Biomedical Press, p. 159-165.
- Armstrong D, Koppang N, Nilsson SE. (1982b) Canine hereditary ceroid lipofuscinosis.
Eur Neurol 21: 147-156
- Armstrong D, Neville H, Siakotos AN, Wilson B, Wehling C. (1980) Morphological and biochemical abnormalities in a model of retinal degeneration: canine ceroid-lipofuscinosis (CCL).
Neurochemistry 1: 405-426
- Armstrong D, Siakotos A, Koppang N. (1979) Biochemical studies on the retina and the pigment epithelium in the normal and diseased canine eye.
Aging 10: 15-22
- Armstrong D, Siakotos AN, Koppang N, et al. (1978) Studies on the retina and the pigment epithelium in hereditary canine ceroid lipofuscinosis 1. The distribution of enzymes in the whole retina and pigment epithelium.
Invest Ophthalmol Vis Sci 17(7): 608-617
- Barnett KC. (1965a) Retinal atrophy.
Vet Rec 77(51): 1543-1552
- Barnett KC. (1965c) Canine retinopathies II. The Miniature and Toy Poodle.
J small Anim Pract 6: 93-109
- Barnett KC. (1965d) Canine retinopathies III. The other breeds.
J small Anim Pract 6: 185-196
- Barnett KC. (1982) Progressive retinal atrophy in the Abyssinian cat.
J small Anim Pract 23: 763-766
- Batten FD. (1903) Cerebral degeneration with symmetrical changes in the macular in two members of a family.
Trans ophthal Soc U K 23: 386-390
- Bellhorn RW. (1976) Feline central retinal degeneration.
Trans Am Acad Ophth & Otol 81(4): 683-686

- Bellhorn RW, Fischer CA. (1970) Feline central retinal degeneration.
J A V M A 157(6): 842-849
- Bergsjö T, Olsen E, Goebel H, Koppang N, Nilsson SE, Armstrong D.
(1981) Retinal atrophy in a Swiss hound.
Am J Vet Res 42(10): 1785-1791
- Berson EL. (1976) Retinitis pigmentosa and allied retinal diseases:
Electrophysiologic findings.
Trans Am Acad Ophth & Otol 81(4): 659-666
- Berson EL, Gouras P, Gunkel RD. (1968) Rod responses in retinitis
pigmentosa, dominantly inherited.
Arch Ophthal 80: 558-67
- Berson EL, Gouras P, Hoff M. (1969) Temporal aspects of the
electroretinogram.
Arch Ophthal 81: 207-214
- Berson EL, Watson G. (1980) Electroretinograms in English Setters with
neuronal ceroid-lipofuscinosis.
Invest Ophthalmol Vis Sci 19(1): 87-90
- Bichsel P, Vandevelde M. (1982) Ceroid-lipofuscinosis in a Yugoslav
shepherd dog.
Schw Arch f Tierheilk 124: 413-418
- Bielschowsky M. (1913) Spätf infantile amaurotische Idiotie mit
Kleinhirnsymptomen.
Dtsch Z Nervenheilk 50: 7-29
- Bok D, Hall MO. (1971) The role of the pigment epithelium in the
etiology of inherited retinal dystrophy.
J Cell Biol 49: 664-682
- Bornschein H, Hanitzsch R, Lützw V. (1966a) Der Nachweis des
Barbiturateffektes an der isolierten Warmblüternetzhaut.
Experientia 22: 98-99
- Bornschein H, Wichterle O, Wüdsch L. (1966b) A contact lens electrode
for comparative ERG studies.
Vision Res 6: 733-734
- Bourne MC, Campbell DA, Tansley K. (1938) Hereditary degeneration of
the rat retina.
Brit J Ophthal 22: 613-623
- Bradley R, Duffelli SJ. (1982) The pathology of the skeletal and
cardiac muscles of cattle with xanthosis.
J Comp Pathol 92: 85-97
- Brown KT. (1968) The electroretinogram: Its components and their
origins.
Vision Res 8: 633-677

- Brown KT, Murakami MH. (1964) A new receptor potential of the monkey retina with no detectable latency.
Nature 201: 626-628
- Brown KT, Wiesel TN. (1961) Analysis of the intraretinal electroretinogram in the intact cat eye.
J Physiol 158: 229-256
- Buchholtz C. (1952) Untersuchungen über das Farbsehen der Hauskatze.
Z Tierpsychol 2: 462-470
- Burcar P, Armstrong D, Koppang N, Lewis J. Johnson S. (1977) Detection of canine Batten disease with the EEG.
Electroenceph Clin Neurophysiol 42: 120-124
- Cajal SR. (1894) Die Retina der Wirbeltiere.
Wiesbaden: Bergmann, J.F.
- Carlile JL. (1981) Feline retinal atrophy.
Vet Rec 108: 311
- Chrisman CL. (1982) In: Problems in small animal neurology.
edited by Lea and Febiger, p. 123-126.
- Cogan DG, Kuwabara T. (1965) Photoreceptor abiotrophy of the retina in the Elkhound.
Pathologica Vet 2: 101-128
- Cohrs P. (1955) Zur Histopathologie der durch A-Hypovitaminose verursachten Blindheit des Rindes.
Dt tierärztl Wschr 62(13): 126-128
- Copenhaver RM, Goodman G. (1960) The electroretinogram in infantile, late infantile, and juvenile amaurotic family idiocy.
Arch Ophthalmol 63: 559
- Cummings AF, Delahunta A. (1977) An adult case of canine neuronal ceroid-lipofuscinosis.
Acta Neuropathol (Berl) 39: 43-51
- Dahme ED, Christmanou H, Bilzer T, et al. (1983) Ovine ceroid-lipofuscinosis: A model of Batten's disease Ceroid-Lipofuscinosis in the Dalmatian dog.
J Meet Scand German Neuropathologists June 3-4
- Dartnall HJA. (1953) The interpretation of spectral sensitivity curves.
Br Med Bull 9(1): 24-30
- Daw N, Pearlman A. (1971) Rod saturation in the cat.
Vision Res 11: 1361-1364
- Dawson WW, Webb AI, Farmer R, et al. (1983) The canine c-wave: breed and anesthetic-dependant variations.
Doc Ophthalmol Proc Series 37: 57-64

- Deutman AF. (1971) The hereditary dystrophies of the posterior pole of the eye.
Assen:van Gorcum & Comp. N.V.
- Dewar J, McKendrick JG. (1873) On the physiological action of light.
Trans R Soc Edinburgh 27: 141-166
- Dodt E. (1962) Vergleichende Untersuchungen über das adaptive Verhalten reiner Zapfennetzhäute.
Pflügers Arch ges Physiol 275: 561-573
- Dodt E, Echte K. (1961) Dark and light adaptation in pigmented and white rat as measured by electroretinogram threshold.
J Neurophysiol 24: 427-445
- Dowling JE. (1964) Nutritional and inherited blindness in the rat.
Exp Eye Res 3: 348-356
- Dowling JE. (1987) The retina - An approachable part of the brain.
Cambridge, Massachusetts, and London, England: The Belknap Press of Harvard University.
- Dressler A. (1913) Über das Verhalten der Lichtempfindlichkeit und der Pupillarreaktion bei Dunkelaufenthalt von Pferden und Hunden.
Pflügers Arch ges Physiol 153: 137-195
- Dücker G. (1957) Farb- und Helligkeitssehen und Instinkte bei Viverriden und Feliden.
Zool Beiträge 3: 25-99
- Faber DS. (1969) Analysis of the slow transretinal potentials in response to light.
University of New York, Buffalo: Ph.D. dissertation.
- Feeney L. (1978) Lipofuscin and melanin of human retinal pigment epithelium. Fluorescence, enzyme cytochemical and ultrastructural studies.
Invest Ophthalmol Vis Sci 173: 583-600
- Francois J. (1958) The differential diagnosis of tapetoretinal degenerations.
Arch Ophthalmol 59: 88-120
- Frishman LJ, Sieving PA, Steinberg RH. (1988) Contribution to the electroretinogram of currents originating in proximal retina.
Visual Neuroscience 1: 307-315
- Fulton AB, Hansen RM. (1988) Scotopic stimulus/response relations of the b-wave of the electroretinogram.
Doc Ophthalmol 68: 293-304
- Fulton AB, Manning KA, Baker BN, et al. (1982) Darkadapted sensitivity, rhodopsin content and background adaptation in pcd/pcd mice.
Invest Ophthalmol Vis Sci 22: 386-392

- Goebel HH. (1977) Ultrastrukturelle Untersuchungen der neuronalen Zeroid-Lipofuszinosen.
Fortschritte der Medizin 40: 2432-2435
- Goebel HH, Dahme E. (1985) Retinal ultrastructure of neuronal ceroid-lipofuscinosis in the Dalmatian dog.
Acta Neuropathol (Berl) 68: 224-229
- Goebel HH, Dahme E. (1986) Ultrastructure of retinal pigment epithelial and neuronal cells in the neuronal ceroid-lipofuscinosis affected Dalmatian dog.
Retina 6(3): 179-187
- Goebel HH, Dahme E. (1987) Ultrastructural pathology of the retina in neuronal ceroid-lipofuscinosis of the Dalmatian dog. In: Advances in the Biosciences Vol. 62 Research in Retinitis Pigmentosa, edited by Zrenner, E., Krastel, H. and Goebel, H.H. Oxford: Pergamon Press, p. 405-410.
- Goebel HH, Fix JD, Zeman W. (1974) The fine structure of the retina in neuronal ceroid-lipofuscinosis.
Am J Ophthalmol 77(1): 25-39
- Goebel HH, Ikeda K, Eichholtz W, et al. (1985) Ultrastructural study of primary canine and human pigmentary retinopathy.
Ophthalm Paed Genet 5: 3-11
- Goebel HH, Koppang N, Zeman W. (1979a) Ultrastructure of the retina in canine neuronal ceroid lipofuscinosis.
Ophthalmic Res 11(2): 65-72
- Goebel HH, Koppang N. (1979b) Retinal ultrastructure in certain lysosomal disorders.
Progress in Neuropathology 4: 141-159
- Goebel HH, Köhneke B, Koppang N. (1982) Ultrastructural studies on the retina in human and canine neuronal ceroid-lipofuscinoses and other lysosomal disorders.
Birth Defects 18(6): 241-253
- Goebel HH, Zeman W, Damaske E. (1977) An ultrastructural study of the retina in the Jansky-Bielschowsky type of neuronal Ceroid-Lipofuscinosis.
Am J Ophthalmol 83(1): 70-79
- Gouras P. (1965) Saturation of the rods in rhesus monkey.
J Opt Soc Am 55: 86-92
- Gouras P. (1970) Electroretinography : Some basic principles.
Invest Ophthalmol 9(8): 557-569
- Gouras, P. Light and dark adaptation.
In: Physiology of photoreceptor organs in Handbook of sensory physiology, edited by Fuortes, M.G.F.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1972, p. 609-634.

- Granit R. (1933) The components of the retinal action potential in mammals and their relation to the discharge in the optic nerve.
J Physiol 77: 207-239
- Granit R. (1935) Two types of retinae and their electrical responses to intermittent stimuli in light and dark adaptation.
J Physiol 85: 421-438
- Graves JP, Scott PP. (1962) Feline retinopathy of dietary origin.
Vet Rec 74(33): 904-905
- Graydon RJ, Jolly RD. (1984) Ceroid-lipofuscinosis (Batten's disease). Sequential electrophysiologic and pathologic changes in the retina of the ovine model.
Invest Ophthalmol Vis Sci 25: 294-301
- Green DG. (1973) Scotopic and photopic components of the rat electroretinogram.
J Physiol 228: 781-789
- Green PD, Little PB. (1974) Neuronal ceroid-lipofuscinosis storage in Siamese cats.
Can J Comp Med 38: 207-212
- Greenfield JG. (1951) The retina in cerebrospinal lipidosi.
Proc R Soc Med 44: 686-689
- Grzimek B. (1961) Versuche über das Farbensehen von Pflanzenfressern I. Das farbige Sehen (und die Sehschärfe) von Pferden.
Z Tierphysiol 9: 23-39
- Gum GG. (1980) Electrophysiology in veterinary ophthalmology.
Vet Clin North Am 10(2): 437-454
- Hagen LO. (1934) Lipid dystrophic changes in the central nervous system in dogs.
Acta path microbiol scand 33: 22-35
- Hartenstein B. (1956) Die Dreidimensionalität der Farben, nachgewiesen für die Farbwahrnehmung des Hundes.
Die Farbe 5: 153-178
- Hartley WJ, Canfield PJ, Donnelly TM. (1982) A suspected new canine storage disease.
Acta Neuropathol (Berl) 56: 225-232
- Helmholtz HLF. (1911) Vom Handbuch der physiologischen Optik.
Hamburg und Leipzig: A.Gullstrand, J.v.Kries, W.Nagel, Ed. 3
- Holmgren F. (1865) Metod att objektivera effekterna av ljusinttryck på retina.
Upsala Läkarefören Förel 1: 177-191

- Honda Y, Nagata M. (1973) Some observations of the effects of barbiturates upon the electroretinogram of rabbits.
Ophthalmic Res 4: 129-136
- Hover DM, Little PB, Cole WD. (1984) Neuronal ceroid-lipofuscinosis in a mature dog.
Vet Pathol 21(3): 359-361
- Hrachovina V. (1967) Purkinje-Verschiebung im Einzelreiz-Elektroretinogramm der Katze.
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 173: 101-107
- Hrachovina V. (1967) Schwellenleuchtdichte elektronisch gemittelter Elektroretinogramme dunkeladaptierter Augen.
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 173: 192-198
- Hu F, Mah K. (1979) Choroidal melanocytes - a model for studying the aging process in nonreplicative differentiated cells.
Mech Age Develop 11: 227-235
- Jansky J. (1908) Sur un cas jusqu'à présent non décrit d'idiotie amaurotique familiale compliqué par une hypoplasie due cervelet.
Sborn ved Praci lek Fak Hradci Kralove 9: 165-196
- Jarkman S, Skoog KO, Nilsson SE. (1985) The c-wave of the electroretinogram and the standing potential of the eye as highly sensitive measures of effects of low doses of trichloroethylene, methylchloroform and halothane.
Doc Ophthalmol 60: 375-382
- Johnson NF, Wilson TM, Strang R. (1973) Retinal fine structure after long term anaesthesia.
Exp Eye Res 15: 127-139
- Jolly RD, Janmaat A, West DM, et al. (1980) Ovine ceroid-lipofuscinosis: A model of Batten's disease.
Neuropathol Appl Neurobiol 6: 195-198

- Kellermann F-J, Adachi-Usami E. (1972) Spectral sensitivities of colour mechanisms isolated by the human visual evoked response. *Ophthalmic Res* 4: 199-200
- Kitt T (1982) Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie für Tierärzte und Studierende der Tiermedizin. Eds.: L.C.Schulze, E.Dahme Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag.
- Kline RP, Ripps H, Dowling JE. (1985) Light-induced potassium fluxes in the skate retina. *Neuroscience* 14: 225-235
- Koch SA, Rubin LF. (1971) Distribution of cones in the hemeralopic dog. *J A V M A* 159(10): 1257-1259
- Kohlrausch A. (1918) Die Netzhautströme der Wirbeltiere in Abhängigkeit von der Wellenlänge des Lichtes und dem Adaptationszustand des Auges I. *Arch Anat Physiol Physiol.Abt.:* 195-241
- Kolb H, Gouras P. (1974) Electron microscopic observations of human retinitis pigmentosa, dominantly inherited. *Invest Ophthalmol* 13: 487-498
- Koppang N. (1966) Familiäre Glykosphingolipoidose des Hundes (Juvenile amaurotische Idiotie). In: Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und Pathologischen Anatomie, edited by P.Cohrs, W.Giese, H.Messen and H.C.Stoerk Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag, p. 1-43.
- Koppang N. (1970) Neuronal Ceroid-Lipofuscinosis in English Setters. J small. *Anim Pract* 10: 639-644
- Koppang N. (1974) Canine ceroid-lipofuscinosis - A model for human neuronal ceroid-lipofuscinosis and aging. *Lab Invest* 30(3): 366-368
- Koppang N. (1982) Ceroid-lipofuscinosis in the English setter - A review. In: Ceroid-lipofuscinosis (Batten's disease), edited by D.Armstrong, N.Koppang & J.A.Rider: Elsevier Biomedical Press, p. 201-217.
- Koppang N, Rossner JA. (1965) Histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Juvenilen Amaurotischen Idiotie des Hundes. *Excerpta Medica International Congress Series* 100: 131-134 (Abstract)
- Krill AE. (1972) Electroretinogram. In: Krill's Hereditary Retinal and Choroidal Diseases Vol 1 Evaluation, p. 227-276.

- Legonidec G, Kuberski T, Daynes P, Hartley WJ. (1981) A neurologic disease of horses in New Caledonia.
Aust vet J 57: 194-195
- Lith GHMvan. (1966a) Simultane Bestimmung der elektroretinographischen und sensorischen Reizschwelle.
Vision Res 6: 185-197
- Lith GHMvan. (1966b) Adaptives Verhalten und Spektralsensitivität der elektrischen Antwort der Meerschweinchenretina.
Vision Res 6: 163-170
- Loyning Y, Oshima T, Yokota T. (1964) Site of action of thiamyl sodium on the monosynaptic spinal pathway in cat.
J Neurophysiol 27: 408-428
- Magnussen H. (1911) Über retinitis pigmentosa und konsanguinität beim hunde.
Arch Vergleich Ophthalmol 2: 147-163
- Malkusch, F. (1985) Beitrag zur bioptischen Diagnose der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) des Hundes.
Munich/FRG: Vet.Med.Diss. (Thesis).
- Massof RW, Johnson MA. (1981) Prereceptor light absorption in Setters with neuronal ceroid lipofuscinosis.
Invest Ophthalmol Vis Sci 20(1): 134-136
- Matsuura T, Miller TW, Tomita T. (1978) Cone-specific c-wave in the turtle retina.
Vision Res 18: 767-775
- Miller RF, Dowling JE. (1970) Intracellular responses of the Müller (glial) cells of mudpuppy retina: their relation to b-wave of the electroretinogram.
J Neurophysiol 33: 323-341
- Mita T, Suzuki T, Nikara T, Ogawa T. (1961) The effects of some anaesthetics and of the optic nerve section on ERG.
Iwata med J 13: 1313-1320
- Mullen RJ, La Vail MM. (1976) Inherited retinal dystrophy: primary defect in pigment epithelium determined with experimental rat chimeras.
Science 192: 799-801
- Murakami M, Kaneko A. (1966) Subcomponents of PIII in cold-blooded vertebrate retinae.
Nature 210: 103-104
- Murray MJ, Borda RP. (1984) Physiologic correlates of the ERG hyperventilatory response in dogs.
Acta Ophthalmol 62: 808-818

- Naka KI, Rushton WAH. (1966) An attempt to analyse colour reception by electrophysiology.
J Physiol 185: 556-586
- Narfström K. (1985) Progressive retinal atrophy in the Abyssinian cat.
Invest Ophthalmol Vis Sci 26: 193-200
- Narfström K, Wilén M, Andersson BE. (1988) Hereditary retinal degeneration in the Abyssinian cat: developmental studies using clinical electroretinography.
Doc Ophthalmol 69(2): 111-118
- Narfström KL, Nilsson SE. (1983) Progressive retinal atrophy in the Abyssinian cat: An update
Vet Rec 112: 525-526
- Neville H, Armstrong D, Wilson B, Koppang N, Wehling C. (1980) Studies on the retina and the pigment epithelium in hereditary canine ceroid lipofuscinosis 3. Morphologic abnormalities in retinal neurons and retinal pigment epithelial cells.
Invest Ophthalmol Vis Sci 19(1): 75-86
- Newhaus W, Regenfuß E. (1967) Über die Sehschärfe des Haushundes bei verschiedenen Helligkeiten.
Ztschr vergl Physiol 57: 137-146
- Niemeyer G. (1975) The function of the retina in the perfused eye.
Doc Ophthalmol 39: 53-116
- Nilsson SEG, Knave B, Persson HE. (1977) Changes in ultrastructure and function of the sheep pigment epithelium and retina induced by sodium iodate. III. Delayed effects.
Acta Ophthalmol 55: 1027-31
- Nimmo Wilkie JS, Hudson EB. (1982) Neuronal and generalized ceroid-lipofuscinosis in a Cocker-Spaniel.
Vet Pathol 19: 623-628
- Noell WK. (1954) The origin of the electroretinogram.
Am J Ophthalmol 28: 78-90
- Noell WK. (1958) Studies on visual cell viability and differentiation.
Ann New York Acad Sci 74: 337-361
- Norren DV, Padmos P. (1974) Halothane retards dark adaptation.
Doc Ophthalmol 4: 155-159
- Oakley BII, Green DG. (1976) Correlation of light-induced changes in retinal extracellular potassium concentration with the c-wave of the electroretinogram.
J Neurophysiol 39: 1117-1133
- Oakley BII, Steinberg RH, Miller SS, et al. (1977) The in vitro frog pigment epithelial cell hyperpolarisation in responses to light.
Invest Ophthalmol Vis Sci 16: 771-774

- Parry HB. (1953a) Degenerations of the dog retina I. Structure and development of the retina of the normal dog.
Brit J Ophthal 37: 385-404
- Parry HB. (1953b) Degenerations of the dog retina II. Generalized progressive atrophy of hereditary origin.
Brit J Ophthal 37: 487-502
- Parry HB. (1955a) Degenerations of the dog retina VII. Central non-progressive degeneration due to an anomaly of the ganglion cells and their axons.
Brit J Ophthal 39: 29-36
- Parry HB, Tansley K, Thomson LC. (1951) The electroretinogram in the normal dog.
J Physiol 151: 47P
- Parry HB, Tansley K, Thomson LC. (1953) The electroretinogram of the dog.
J Physiol 120: 28-40
- Parry HB, Tansley K, Thomson LC. (1955b) Electroretinogram during development of hereditary retinal degeneration in the dog.
Brit J Ophthal 39: 349-352
- Piper H. (1905) Untersuchungen über das elektromotorische Verhalten der Netzhaut bei Warmblütern.
Arch Anat Physiol Suppl.: 113-192
- Piper H. (1911) Über die Netzhautströme.
Arch Anat Physiol Physiol.Abt.: 85-132
- Pirie A. (1966) The chemistry and structure of the tapetum lucidum in animals,
Oxford:Pergamon Press, pp. 57-68.
- Rac R, Giesecke PR. (1975) Lysosomal storage disease in Chihuahuas.
Aust vet J 51: 403-404
- Raitta C, Karhunen U, Seppäläinen AM, et al. (1979) Changes in the electroretinogram and visual evoked potentials during general anaesthesia.
Graefes Arch Clin Exp Ophthal 211: 139-144
- Read DH, Harrington DD, Keenan TW, Hinsman EJ. (1976) Neuronal-visceral GM1 Gangliosidosis in a dog with β -Galactosidase deficiency.
Science 194: 442-445
- Reichenbach A, Baar U. (1985) Klinische Elektroretinographie in der Veterinärmedizin
2.Mitteilung: Progressive Retinaatrophie und Hemeralopie.
Arch exper Vet med 39(2): 243-252

- Roberts SR. (1962) Fundus lesions in equine periodic ophthalmia.
J A V M A 141(2): 229-239
- Rockstroh W, Hanitzsch R. (1966) Der Einfluss von Barbituraten auf das
ERG der isolierten Froschnetzhaut.
Experientia 22: 100-101
- Rodieck RW. (1973) The vertebrate retina. Principles of structure and
function.
San Francisco: W.H.Freeman and Company.
- Rosenberger G. (1978) Krankheiten des Rindes.
Paul Parey, Berlin und Hamburg
- Rubin LF. (1967) Clinical electroretinography in dogs.
J A V M A 151(11): 1456-1469
- Rubin LF. (1971) Hemeralopia in Alaskan Malamute pups.
J A V M A 158(10): 1699-1701
- Rubin LF, Bourns TKR, Lord LH. (1967) Hemeralopia in dogs: Hereditary
of hemeralopia in Alaskan Malamutes.
Am J Vet Res 28(123): 355-357
- Rubin LF, Lipton DE. (1973) Retinal degeneration in kittens.
J A V M A 162(6): 467-469
- Samuelson D, Dawson WW, Webb AI, et al. (1985) Retinal pigment
epithelial dysfunction in early ovine ceroid lipofuscinosis:
Electrophysiologic and pathologic correlates.
Ophthalmologica 190: 150-157
- Sandberg MA, Pawlyk BS, Berson EL. (1986) Full-field
electroretinograms in Miniature Poodles with progressive rod-
cone degeneration.
Invest Ophthalmol Vis Sci 27: 1179-1184
- Scheibner H, Schmidt B. (1969) Zum Begriff der spektralen
Empfindlichkeit mit elektroretinographischen Ergebnissen am
Hund.
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 177: 124-135
- Schmidt B. (1968) Adaptives Verhalten und Spektralsensitivität der
Hundenetzhaut.
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 176: 61-75
- Schmidt SY, Berson EL, Hayes KC. (1976) Retinal degeneration in the
taurine-deficient cat.
Trans Am Acad Ophth & Otol 81(4): 687-693
- Schmidt SY, Berson EL, Hayes KC. (1976) Retinal degeneration in cats
fed casein I. Taurine deficiency.
Invest Ophthalmol 15: 47

- Siakotos A, Goebel H, Patel V, Watanabe I, Zeman W. (1972) The morphogenesis and biochemical characteristics of ceroid isolated from cases of neuronal ceroid-lipofuscinosis.
Adv Exp Med Biol 19: 53-62
- Siakotos A, Watanabe I, Saito N, Fleischer S. (1970) Procedures for the isolation of two distinct lipopigments from human brain: lipofuscin and ceroid.
Biochem Med 4: 361-375
- Siakotos AN, Armstrong D. (1975) Age pigment, a biochemical indicator of intracellular aging.
Adv Behav Biol 16: 369
- Siakotos AN, Armstrong D, Koppang N, Connole E. (1978) Studies on the retina and the pigment epithelium in hereditary canine ceroid lipofuscinosis 2. The subcellular distribution of lysosomal hydrolases and other enzymes.
Invest Ophthalmol Vis Sci 17(7): 618-633
- Siakotos AN, Armstrong D, Koppang N, Muller J. (1977) Biochemical significance of age pigment in neurons.
In: The aging brain and senile dementia.
edited by K.Nandy and I.Sherwin : Plenum Press. p. 99-118.
- Sieving PA, Frishman LJ, Steinberg RH. (1986) The M-wave of proximal retina in cat.
J Neurophysiol 56: 1039-1048
- Sieving PA, Frishman LJ, Steinberg RH. (1986) Scotopic threshold response of proximal retina in cat.
J Neurophysiol 56(4): 1049-1061
- Sieving PA, Nino C. (1988) Scotopic threshold response (STR) of the human electroretinogram.
Invest Ophthalmol Vis Sci 29: 1608-1614
- Sommer G, Gzyzcki Rv. (1983) Erbgang und Erfolg genetischer Beratung in 169 Familien mit Retinopathia pigmentosa.
Klin Mbl Augenheilk 183: 395
- Spielmeyer W. (1905) Über familiäre amaurotische Idiotie.
Neurol Cbl 24: 620-621
- Steinberg RH, Schmidt R, Brown KT. (1970) Intracellular response to light from cat pigment epithelium: Origin of the electroretinogram c-wave.
Nature 227: 728-730
- Steindorf K. (1947) Descriptive Anatomie des Auges der Wirbeltiere und des Menschen.
Tab Biol 22(1): 166-297

- Stengel E. (1826) Beretning om et maerkeligt sygdomstilfaelde hos fire sødskende i naerheden af röraas.
Eyr 1: 347-348
- Stiles WS. (1939) The directional sensitivity of the retina and the spectral sensitivities of the rods and cones.
Proc R Soc Lond Ser B 127: 64-105
- Tansley K. (1951) Hereditary degeneration of the mouse retina.
Brit J Ophthal 35: 573-582
- Tarkkanen A, Haltai M, Merenmies L. (1972) Ocular pathology in infantile type of neuronal ceroid-lipofuscinosis.
J Paed Ophthalmol 14: 235-241
- Tashiro C, Muraniski R, Gomyo I, Mashimo T, Tomi K, Yoshiya I. (1986) Electroretinogram as a possible monitor of anaesthetic depth.
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 224: 473-476
- Tomita T, Yanagida T. (1981) Origins of the ERG waves.
Vision Res 21: 1703-1707
- Van Norren D. (1972) Macaque photopic spectral sensitivity.
Invest Ophthalmol 11: 1175-1177
- Vandeveldt M, Fatzer R. (1980) Neuronal ceroid-lipofuscinosis in older Dachshounds.
Vet Pathol 17: 686-692
- Vogt H. (1905) Über familiäre amaurotische Idiotie und verwandte Krankheitsbilder.
Mschr Psychiat Neurol 18: (161-171)-(310-357)
- Wakabayashi K, Gieser J, Sieving PA. (1988) Aspartate separation of the scotopic threshold response (STR) from the photoreceptor a-wave of the cat and monkey ERG.
Invest Ophthalmol Vis Sci 29(11): 1615-1622
- Wald G. (1964) The receptor of human color vision. Action spectra of three visual pigments in human cones account for normal color vision and color-blindness.
Science 145: 1007-1017
- Walls GL. (1942) The vertebrate eye and its adaptive radiation.
Bloomfield Hills, Michigan: The Cranbrook Institute of Science.
p. 12-18.
- Watson WA, Barlow RM, Barnett KC. (1965) Bright blindness - A condition prevalent in Yorkshire Hill sheep.
Vet Rec 77(37): 1060-1069
- Weitzel G, Buddecke E, Fretzdorff AM, Strecker FJ. (1955) Struktur der im Tapetum lucidum von Hund und Fuchs enthaltenen Zinkverbindungen.
Hoppe-Seylers Z physiol Chem 299: 193-213

- Welinder E, Textorius O, Nilsson SEG. (1982) Effects of intravitreally injected DL- α -Aminoadipic acid on the c-wave of the d.c.-recorded electroretinogram in albino rabbits.
Invest Ophthalmol Vis Sci 23: 240-245
- Whitehead JE. (1963) Feline Geriatrics.
J A V M A 142(2): 144-146
- Wiesner E, Ribbeck R. (1978) Wörterbuch der Veterinärmedizin.
Jena: Fischer.
- Wing GL, Blanchard GC, Weiter JJ. (1978) The topography and age relationship of lipofuscin concentration in the retinal pigment epithelium.
Invest Ophthalmol Vis Sci 17(7): 601-607
- Witkovsky P, Dudek FE, Ripps H. (1975) Slow PIII component of the carp electroretinogram.
J Gen Physiol 65: 119-134
- Witzel DA, Smith EL, Wilson RD, Aguirre GD. (1978) Congenital stationary night blindness: an animal model.
Invest Ophthalmol Vis Sci 17(8): 788-795
- Wohlzogen FX von. (1956) Beeinflussung des Säuger-ERG durch zentralnervös wirksame Substanzen.
Z Biol 108: 217-233
- Wüdsch L, Bornschein H. (1972) Die langsamen positiven Potentiale im Säuger-Elektroretinogramm.
Experientia 28(4): 409-410
- Yonemura D, Kawasaki K, Tuchida Y. (1966) Differential vulnerability of the ERG components to pentobarbital.
Jpn J Ophthalmol 10: 155-166
- Young RW, Bork D. (1969) Participation of the retinal pigment epithelium in the rod outer segment renewal process.
J Cell Biol 42: 392-403
- Zeman W. (1971) The neuronal ceroid-lipofuscinosis - Batten-Vogt syndrome: a model for human aging?.
Advance Gerontol Res 3: 147-170
- Zeman W, Donahue S, Dyken P, et al. (1970) Neuronal ceroid-lipofuscinosis (Batten-Vogt syndrome). In: Handbook of clinical neurology, edited by Vinken P.J. and Bruyn G.W.
Amsterdam: North Holland Publ.Co., p. 588-679.
- Zeman W, Siakotos A. (1973) The neuronal ceroid-lipofuscinosis. In: Lysosomes and storage diseases. edited by H. Hers and F. Van Hoof
New York and London: Academic Press, p. 519-551.

- Zetterström B. (1964) Some experience of clinical flicker electroretinography in various eye diseases.
Acta Ophthalmol 42: 144-164
- Zrenner E. (1977) Antagonistische Farbmechanismen im visuell evozierten kortikalen Potential (VECP) des Menschen.
Klin Mbl Augenheilk 171: 162-163
- Zrenner E. (1979) Die Verarbeitung von farbigen Reizen in der Primatenretina.
Klin Mbl Augenheilk 174: 654-656
- Zrenner E. (1985) Netzhaut-Funktionsstoffwechsel. In: Biochemie des Auges.
edited by Otto Hockwin Stuttgart: Enke, p. 135-176.
- Zrenner E, Gouras P. (1981) Characteristics of the blue sensitive cone mechanism in primate retinal ganglion cells.
Vision Res 21: 1605-1609
- Zrenner E, Nelson R. (1988) Spatial characteristics of scotopic threshold responses in the corneally recorded electroretinogram elicited by multispot patterns.
Clin Vision Sci 3(1): 29-44

V ZUSAMMENFASSUNG

Bettina Brabänder: Funktionelle und morphologische Untersuchungen am Auge von gesunden Hunden und von Hunden mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose

Die Untersuchungen wurden an fünf gesunden Hunden und an elf, an neuronaler Ceroid-Lipofuszinose erkrankten Hunden durchgeführt. An den gesunden Hunden sollten die spektrale Empfindlichkeit und das Schwellenverhalten untersucht werden. Auch sollten sie als Kontrollhunde für die kranken Tiere dienen. Für die kranken Tiere sollte eine Korrelation zwischen Elektretinogramm und Erkrankungsstadium gefunden werden. In Barbituratnarkose wurden mittels elektretinographischer Methoden Netzhautpotentiale abgeleitet.

1. Im skotopischen Elektretinogramm wurde mit 500 ms langen Reizen durch häufiges Aufsummieren ($64 \times$) ein tonisches, negatives Potential, welches während der ganzen Reizdauer bestehen bleibt, abgeleitet. Entsprechend dem 1986 von Sieving et al. bei der Katze beschriebenen Potential, wurde es als skotopische Schwellenantwort bezeichnet (=STR, scotopic threshold response). Die Lichtempfindlichkeitsschwelle erweist sich als bis zu zwei logarithmischen Einheiten unter die bisher angenommene b-Wellen Schwelle gesenkt. Es erreicht eine Maximalamplitude von $15 \mu V$.

2. Im photopischen Elektretinogramm konnten durch unterschiedliche chromatische Adaptationszustände drei Empfindlichkeitsmechanismen bestimmt werden: nach gelber Adaptation (515 nm ; $1300 \text{ lm} \cdot \text{m}^{-2}$) zeigte sich im kurzwelligen Bereich eine maximale Sensitivität bei 435 nm ("Blauzapfen"), nach purpurner Adaptation ($420 + 620 \text{ nm}$; $109 \text{ lm} \cdot \text{m}^{-2}$) zeigte sich im mittleren Wellenlängenbereich eine maximale Sensitivität bei 520 nm ("Grünzapfen") und nach einer Adaptation mit einem blaugrünen Hintergrund (489 nm ; $78 \text{ lm} \cdot \text{m}^{-2}$) zeigte sich im langwelligen Bereich eine maximale Sensitivität bei 550 nm ("Rotzapfen"). Somit konnte beim Hund zumindest auf Netzhautebene die Trichromasie nachgewiesen werden, welche bisher weder

psychophysisch noch elektroretinographisch nachgewiesen war.

3. Die gleichen Untersuchungen wurden an Hunden mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose vorgenommen. Entsprechend ihres Erkrankungszustandes zeigten sie im dunkel adaptierten Zustand eine Verkleinerung der STR und b-Wellen Amplitude.

4. Der Nachweis der für die neuronale Ceroid-Lipofuszinose typischen Einschlüßkörperchen wird elektronenmikroskopisch geführt.

VI SUMMARY

Bettina Brabänder: Studies on function and morphology in
the eye of normal dogs and dogs with
neuronal ceroid-lipofuscinosis

Five healthy dogs and eleven dogs suffering from neuronal ceroid-lipofuscinosis were studied. The spectral sensitivity and the threshold characteristics of the healthy dogs were investigated. They were used as controls for the afflicted dogs, too. A correlation between electroretinogram and stage of the disease was to be found. Under barbiturate anesthesia retinal potentials were measured by means of electroretinographic methods.

1. Using stimuli of 500 ms duration tonic, negative sustained potentials were recorded. Signals elicited by 64 stimulus repetitions were averaged. Similar to a potential described by Sieving et al. (1986) in the cat the potentials recorded in the dogs were identified as the STR (scotopic threshold response). They could be recorded down to about two log units below the previously assumed threshold for the detection of the b-wave. The STR had a maximal amplitude of 15 μ V.

2. By producing different chromatic adaptation levels three different colour mechanisms could be determined: after yellow adaptation (515 nm; 1300 $\text{lm} \cdot \text{m}^{-2}$) in the short wavelength range a mechanism with a maximal sensitivity of 435 nm ("blue cone") was identified. After adaptation to a purple background (429 + 620 nm; 109 $\text{lm} \cdot \text{m}^{-2}$) in the mid-wavelength range a mechanism with a maximal sensitivity at 520 nm was found ("green cone"). Finally a third mechanism with a maximal sensitivity at 550 nm ("red cone") was isolated by adaptation to a blue-green background (489 nm; 78 $\text{lm} \cdot \text{m}^{-2}$). Thus trichromacy was demonstrated at least at the retinal level. Clear evidence of trichromacy in the dog has not been available previously, neither by psychophysical nor electroretinographic techniques.

3. Similar studies were carried out on dogs suffering from neuronal ceroid-lipofuscinosis. In the dark-adapted state the STR as well as the b-wave were found to be

reduced following their clinical stages of the disease.

4. The presence of neuronal ceroid-lipofuscinosis was proved by an electron-microscopic demonstration of the inclusion bodies which are typical for the neuronal ceroid-lipofuscinosis.

Ein Teil der in dieser Arbeit veröffentlichten Ergebnisse wurden bereits 1988 auf der ISCEV vorgetragen.

B. Brabänder and E. Zrenner

The scotopic threshold response (STR) in the electroretinogram of dog

Doc Ophthalmol. 1989 in press

Ein zweiter Teil wird 1989 präsentiert

The spectral sensitivity of three classes of cone mechanisms in the dog retina

(Doc. Ophthalmol., 1990 in Vorber.)

LEBENS LAUF

Bettina Brabänder

geboren	:	28. Oktober 1959 in Kusel/Pfalz
Eltern	:	Dr. Eduard Brabänder, Steuerberater und Marga Brabänder, geb. Staiger, wohnhaft in 6650 Homburg/Saar
Schulen	:	1966 - 1969 Hohenburgschule = ev. Volksschule in Homburg 1969 - 1976 Staatl. Mannlichgymnasium in Homburg 1976 - 1979 Staatl. Herzog-Wolfgang-Gymnasium in Zweibrücken/Pfalz
Abitur	:	11.6.1979
Studium	:	WS 79/80 Studium generale in Saarbrücken SS 80 Romanistik und Theologie an der Friedrich-Wilhelm-Univ. Bonn SS 80/81 Veterinärmedizin an der - SS 82 Tierärztlichen Hochschule Hannover WS 82/83 Wechsel an die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilian Universität München
Approbation	:	13.6.1986
Praktika	:	15.5.1979 - 31.8.1979 Kleintierpraxis, 15.3.1983 - 31.4.1983 Dr. Holger Burgard St. Ingbert/Saar 11.3.1985 - 31.4.1985 Tierspital Zürich, Schweiz 17.4.1985 - 30.5.1985 École Vétérinaire de Toulouse, France

Seit März 1986 Arbeit an der Dissertation mit dem Thema:

"Funktionelle und morphologische Untersuchungen am Auge von gesunden Hunden und von Hunden mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose" in der Arbeitsgruppe des Max-Planck-Instituts für physiologische und klinische Forschung in der Universitäts-Augenklinik München, Leiter Prof. Zrenner

Stipendium : 1.1.1987 - 31.12.1988 Boehringer Ingelheim Fonds
1.2.1989 - 31.06.1989 Max-Planck-Gesellschaft

Herrn Prof. Zrenner danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und für die Betreuung und Unterstützung, welche er mir in den drei Jahren an seinen Institut zukommen ließ, und endlich für die kritische Durchsicht des Manuskripts. Darüber hinaus danke ich dem ganzen Institut, insbesondere Frau Elke Günther, Dr. med. Pamela Dahlheim, Herrn Thomas Lemmer und Herrn Dr. rer. nat. Karl-Heinz Datum für die vielen Anregungen und die Hilfestellungen, wenn "es irgendwo brannte".

Herrn Prof. Dahme danke ich für die Mühe bei der Durchsicht des Manuskripts.

Herrn Prof. Koppang danke ich für den mühevollen Transport der Tiere von Norwegen nach Deutschland.

Herrn Prof. Goebel und seinem Institut, insbesondere Frau Irene Warlo danke ich für die Möglichkeit, die elektroretinographischen Arbeiten in seinem Institut für Neuro-pathologie an der Universität in Mainz anzufertigen.

Ich danke dem Boehringer Ingelheim Fonds in Stuttgart und insbesondere seinem Geschäftsführer Dr. med. Hasso Schröder für die finanzielle und menschliche Unterstützung, welche sie mir in der Zeit meines Stipendiums - und darüber hinaus - haben zukommen lassen.

Ich danke Prof. Dodt und dem Kerckhoff-Institut für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und die finanzielle Hilfe, welche sie mir während meiner Arbeitszeit an diesen Institut gewährten.

Ich danke Prof. Hammer von der chirurgischen Klinik in Großhadern und Priv. Doz. Dr. vet. med. Richter vom Pharmakologischen Institut für die Unterbringung und Betreuung der Hunde.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie und allen meinen Freunden danken, welche mir in den letzten Jahren beigestanden haben und ohne welche diese Arbeit nie entstanden wäre.

